

Thérapeutique

L'efficacité antitumorale du cetuximab pourrait être en partie liée à une action anti-angiogénique

Emmanuel Mitry,
APHP Ambroise Paré, Service d'hépatogastroentérologie
et oncologie digestive, Boulogne-Billancourt

Le cetuximab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur de l'EGF, est utilisé en association avec l'irinotecan dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques ayant progressé sous une chimiothérapie préalable à base d'irinotecan [1].

Le récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGFR), qui fait partie de la famille des récepteurs du type ErbB comme HER2, est surexprimé dans 60 à 80 % des cancers colorectaux métastatiques. Son inactivation permet de bloquer différentes voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la croissance tumorale, son agressivité, la résistance à l'apoptose... et même l'angiogénèse semble-t-il. En effet, un lien direct entre la voie de signalisation de l'EGFR et l'angiogénèse a été clairement identifié. Les mécanismes exacts restent à préciser, mais il semble que la stimulation du VEGF secondaire à l'activation des récepteurs à l'EGF se fasse par l'intermédiaire des voies de signalisation *ras* et *raf* entraînant une phosphorylation de *c-fos* et *c-jun* aboutissant à une augmentation de l'activité AP-1 [2].

Vincenzi *et al.* [3] ont étudié les modifications des taux sanguins de VEGF et interféron gamma chez 45 patients traités par cetuximab + irinotecan pour un cancer colorectal métastatique.

Dès le premier jour du traitement, le taux de VEGF diminuait de 16,9 % par rapport au niveau basal. Cette diminution significative persistait ensuite tout au long du traitement (J21 : - 46 % ; J50 : - 39 %) pour être maximale à J92 : - 51 %. À l'opposé, les taux d'interféron gamma augmentaient significativement après le premier jour de traitement et cette augmentation persistait jusqu'à J21, les taux tendant ensuite à revenir à leur niveau initial. Les résultats de cette étude suggèrent donc qu'un traitement associant irinotecan et cetuximab entraîne une réduction importante et prolongée du taux sanguin de VEGF et que l'effet anti-tumoral du cetuximab pourrait être en partie lié à un effet anti-angiogénique. Il ne s'agit cependant que d'une hypothèse et non d'une preuve directe. L'évolution des taux sériques d'interféron gamma, inversement corrélés à ceux de VEGF en début de traitement, reste à expliquer mais pourrait suggérer une modulation de l'effet anti-angiogénique du cetuximab par l'interféron.

1. Cunningham D, *et al.* *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 337-45.
2. Rak J, *et al.* *Cancer Res* 1995 ; 55 : 4575-80.
3. Vincenzi B, *et al.* *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 835-41.

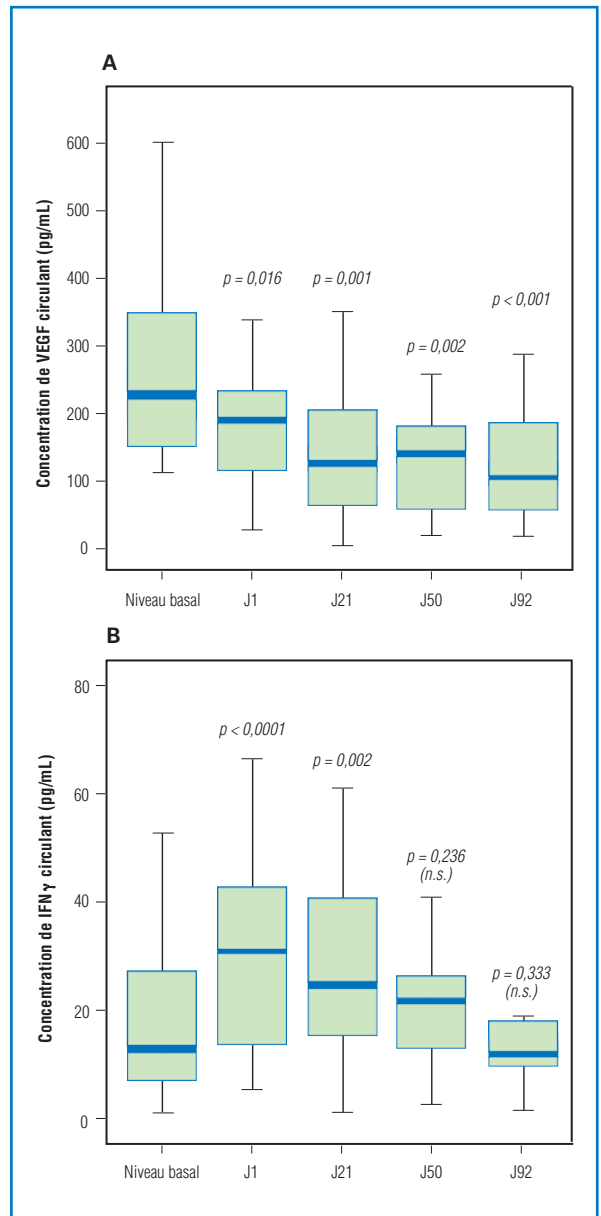


Figure. Évolution des taux de VEGF (A) et interféron γ (B) en fonction du temps (d'après [3]).