



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ - NANCY 1

2008

FACULTE DE PHARMACIE

**LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES
DANS LE TRAITEMENT DES CANCERS
COLORECTAUX METASTATIQUES : LES
THERAPIES CIBLEES**

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 11 décembre 2008

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Marie BOYE**
née le 13 avril 1985 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : Professeur Jean-Louis MERLIN, Unité de Biologie des Tumeurs, CAV

Juges : Docteur Fadila CHERGUI, Pharmacien, CAV
Professeur Thierry CONROY, Département d'Oncologie Médicale, CAV
Docteur Monique DURAND, Pharmacien, Présidente du CROP

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN

Chantal FINANCE

Vice-Doyen

Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie

Pierre LABRUDE

Responsable de la Commission de la Recherche

Jean-Claude BLOCK

Directeur des Etudes

Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales

Janine SCHWARTZBROD

Responsable de la Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la Commission Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :

Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH :

(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Jean-Michel SIMON

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire

Marie-Catherine BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU.....	Biochimie clinique
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR.....	Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD.....	Pharmacologie
Pierre LEROY.....	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT.....	Pharmacie galénique
Alain MARSURA.....	Chimie thérapeutique
Patrick MENU.....	Physiologie et physiopathologie humaine
Jean-Louis MERLIN.....	Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS.....	Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS.....	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN.....	Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD	Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON.....	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON.....	Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT.....	Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS.....	Parasitologie
Mariette BEAUD.....	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT.....	Communication et Santé
Michel BOISBRUN.....	Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX.....	Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX.....	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA.....	Physiologie
Gérald CATAU.....	Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN.....	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT.....	Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB.....	Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON.....	Biochimie
Sébastien DADE.....	Bio-informatique
Dominique DECOLIN.....	Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU.....	Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCA Y.....	Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....	Pharmacologie
Raphaël DUVAL.....	Microbiologie clinique

Béatrice FAIVRE.....	Hématologie
Adel FAIZ.....	Biophysique-accoustique
Luc FERRARI.....	Toxicologie
Stéphane GIBAUD.....	Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN.....	Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT.....	Chimie organique
Frédéric JORAND.....	Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ.....	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT.....	Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER.....	Biochimie
Faten MEHRI-SOUSSI.....	Hématologie biologique
Christophe MERLIN.....	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU.....	Pharmacognosie
Maxime MOURER.....	Pharmacochimie supramoléculaire
Dominique NOTTER.....	Biologie cellulaire
Francine PAULUS.....	Informatique
Christine PERDICAKIS.....	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO.....	Pharmacologie
Virginie PICHON.....	Biophysique
Anne SAPIN.....	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER.....	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY.....	Santé publique
Gabriel TROCKLE.....	Pharmacologie
Noëlle VAULTIER.....	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIYOU.....	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI.....	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER..... Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD..... Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS..... Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET..... Directeur
 Jeannine GOLEC..... Responsable de la section Pharmacie-
 Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse et président de jury,

Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la direction de cette thèse ainsi que la présidence du jury ; je vous adresse mes remerciements les plus sincères pour votre aide, votre soutien et votre disponibilité. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A mon jury,

Monsieur le Professeur Thierry CONROY,

Je suis très honorée par votre participation à ce jury de thèse. Je vous en remercie vivement et vous assure de mon plus profond respect.

Mademoiselle Fadila CHERGUI,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir accompagné lors de mon année passée au Centre Alexis Vautrin.

Madame Monique DURAND,

Je vous suis reconnaissante d'avoir accepté de prendre part à ce jury et de m'avoir aidé à compléter ma formation lors de mes stages effectués dans votre officine.

A mes parents, Brigitte et Patrick, pour tout l'amour et l'affection que vous me portez. Vous m'avez entourée, encouragée tout au long de mon parcours et vous me soutenez dans mes projets. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi, pour votre disponibilité et vos conseils. Trouvez en cet ouvrage le témoignage de ma profonde gratitude.

A mon frère Eloi et à Juliette, vous comptez beaucoup pour moi même si je ne vous le dis jamais. Je vous souhaite le meilleur pour l'avenir.

A Benjamin, pour ton soutien inconditionnel, ta patience, ta compréhension. Tu as toujours été présent à mes côtés, tu m'encourages dans mes choix et mes projets. Vois en ce travail le début d'une longue histoire. Avec tout mon amour...

A Béné, Delphine et Marie-Elise. Merci pour ces six années passées ensemble, pour nos fous rires et toutes nos soirées ! Votre amitié m'est précieuse et je ne doute pas qu'elle résistera au temps et à la distance.

A Mathilde, Nat et Pauline pour leur amitié inébranlable malgré l'éloignement. Merci pour votre soutien, vos conseils, vos encouragements et tous ces moments passés ensemble. Que cela continue toujours ainsi !

A Anaïs, si fidèle depuis notre première année.

A mes grand-mères et arrière grand-mères, en particulier à Mémé Alice et Mamie Dédette à qui je dédie ce travail.

A toute l'équipe de la Pharmacie de la Gare pour m'avoir accueillie si chaleureusement. Merci à Madame Schaeffer pour m'avoir accordé sa confiance au début de ma vie professionnelle.

Aux parents de Benjamin, Geneviève, André et Marc. Merci pour leurs encouragements et les vacances qui nous attendent !

A Max sans qui ce travail n'existerait peut être pas !

A tous ceux qui m'ont soutenu et aidé dans les moments difficiles et ceux qui ont compté pour moi tout au long de ces 23 années !

TABLE DES MATIERES

Table des illustrations.....	4
Liste des abréviations utilisées.....	5
Introduction.....	11
1. Généralités sur les cancers colorectaux.....	13
1.1. Epidémiologie.....	13
1.2. Facteurs de risque – prévention.....	13
1.2.1. Facteurs hygiéno-diététiques.....	13
1.2.2. Facteurs génétiques.....	14
1.2.2.1. Facteurs familiaux.....	14
1.2.2.2. Formes héréditaires.....	15
1.2.3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	18
1.2.4. Les lésions intestinales préexistantes (polypes, adénomes, dysplasies).....	18
1.2.5. Antécédents personnels de cancer colorectal.....	19
1.3. Dépistage.....	19
1.3.1. Dépistage de masse par saignement occulte.....	19
1.3.2. La coloscopie.....	20
1.4. Diagnostic.....	21
1.4.1. Clinique.....	21
1.4.2. Examens complémentaires.....	22
1.5. Classification.....	23
1.6. Pronostic.....	25
1.7. Les traitements.....	26
1.7.1. La chirurgie.....	26
1.7.2. Les chimiothérapies.....	26
1.7.2.1. Les monothérapies.....	26
1.7.2.1.1. 5-Fluorouracile + acide folinique (5-FU/AF).....	26
1.7.2.1.2. Formes orales de 5-FU.....	27
1.7.2.1.3. Raltitrexed (Tomudex®).....	27
1.7.2.1.4. Irinotecan (Campto®).....	28
1.7.2.2. Les bithérapies.....	28
1.7.2.2.1. 5-FU/AF + irinotecan = protocole FOLFIRI.....	28
1.7.2.2.2. 5-FU/AF + oxaliplatine = protocole FOLFOX.....	28
1.7.2.2.3. Capecitabine + oxaliplatine = protocole XELOX.....	28
1.7.2.2.4. Irinotecan + oxaliplatine = protocole IRINOX.....	28
1.7.2.2.6. Raltitrexed + oxaliplatine = protocole TOMOX.....	29
1.7.2.3. La trithérapie : 5-FU/AF + oxaliplatine + irinotecan = protocole FOLFOXIRI.....	29
1.7.3. La radiothérapie.....	29
1.7.4. Prise en charge.....	29
1.7.4.1. Les cancers du côlon.....	30
1.7.4.1.1. Les cancers non métastatiques.....	30

3. Thérapies ciblées anti-VEGF/VEGFR.....	61
3.1. Rôle essentiel de l'angiogenèse tumorale.....	61
3.1.1. Angiogenèse physiologique.....	61
3.1.2. Angiogenèse tumorale – le « switch angiogénique » -.....	63
3.2. Présentation du VEGF, médiateur clé de l'angiogenèse tumorale.....	69
3.2.1. Le système du VEGF.....	69
3.2.1.1. Les membres de la famille du VEGF.....	69
3.2.1.1.1. Le VEGF-A.....	70
3.2.1.1.2. Le VEGF-B.....	71
3.2.1.1.3. Le VEGF-C.....	72
3.2.1.1.4. Le VEGF-D.....	72
3.2.1.1.5. Les VEGF-E et VEGF-F.....	72
3.2.1.1.6. Le PlGF.....	73
3.2.1.2. Les récepteurs au VEGF.....	73
3.2.1.2.1. Le VEGFR1 ou Flt-1 (= Fms-like tyrosine kinase-1).....	74
3.2.1.2.2. Le VEGFR2 ou Flk-1/KDR (= fetal liver kinase 1/kinase domain-containing receptor).....	75
3.2.1.2.3. Le VEGFR3 ou Flt-4 (=Fms-like tyrosine kinase-4).....	77
3.2.1.3. Les corécepteurs du VEGF.....	77
3.2.2. Rôles du VEGF dans le développement tumoral.....	77
3.2.2.1. Le VEGF déclenche l'angiogenèse tumorale.....	77
3.2.2.2. Le VEGF augmente la perméabilité vasculaire.....	78
3.2.2.3. L'angiogenèse favorise la dissémination des métastases.....	79
3.3. Quantification, valeur pronostique ?.....	80
3.4. Les thérapies ciblées anti-VEGF/VEGFR.....	80
3.4.1. Les anticorps monoclonaux.....	81
3.4.1.1. Mode d'action des anticorps monoclonaux anti-VEGF.....	81
3.4.1.2. Le bevacizumab (Avastin®).....	82
3.4.1.2.1. Structure.....	82
3.4.1.2.2. Propriétés physico-chimiques.....	83
3.4.1.2.3. Mode d'action, conséquences de l'inhibition du VEGF.....	83
3.4.1.2.4. Pharmacocinétique clinique.....	84
3.4.1.2.5. Efficacité clinique.....	84
3.4.1.2.5.1. Essais AVF0780g et AVF2192g.....	85
3.4.1.2.5.2. Essai AVF2107g.....	88
3.4.1.2.6. Indications.....	90
3.4.1.2.7. Posologie, mode d'administration.....	90
3.4.1.2.8. Précautions d'emploi, règles d'utilisation.....	91
3.4.1.2.9. Effets indésirables.....	91
3.4.1.2.10. Conditions de délivrance et de prescription.....	92
3.4.1.2.11. Les différentes voies de recherche.....	93
3.4.2. Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase.....	93
3.4.2.1. Mode d'action des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase.....	93
3.4.2.2. Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase en développement.....	94
Conclusion.....	95
Bibliographie.....	97
Sites internet.....	111

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 : structure des quatre membres de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et leurs ligands
- Figure 2 : dimérisation de l'EGFR, sa signalisation cellulaire et les conséquences cellulaires de son activation
- Figure 3 : multiples mécanismes d'augmentation de l'activation de l'EGFR
- Figure 4 : les différentes méthodes d'inhibition de l'EGFR
- Figure 5 : inhibition de l'EGFR par Erbitux®
- Figure 6 : activités antitumorales du cetuximab
- Figure 7 : design de l'étude BOND
- Figure 8 : design de l'étude Van Cutsem et al
- Figure 9 : design de l'analyse rétrospective
- Figure 10 : vasculogénèse et angiogénèse
- Figure 11 : rôle du VEGF dans l'angiogénèse
- Figure 12 : importance de l'angiogénèse durant tout le développement tumoral
- Figure 13 : représentation schématique du réseau vasculaire normal, organisé et bien structuré (à gauche) et du réseau vasculaire tumoral, anarchique, anormal et chaotique (à droite)
- Figure 14 : comparaison de l'angiogénèse dans un tissu sain et dans un tissu tumoral
- Figure 15 : représentation des isoformes du VEGF-A issues de l'épissage alternatif
- Figure 16 : représentation schématique des différents récepteurs au VEGF, de leurs ligands respectifs et de leurs effets cellulaires et physiologiques
- Figure 17 : représentation schématique de la signalisation intracellulaire induite par le VEGFR2
- Figure 18 : le VEGF augmente la perméabilité vasculaire

Tableau 1 : la classification pTNM 2002

Tableau 2 : classification en stades

Tableau 3 : expression de l'EGFR dans les tumeurs humaines

Tableau 4 : résultats de l'étude BOND

Tableau 5 : résultats de l'étude CRYSTAL

Tableau 6 : effets indésirables des grades 3 et 4 rapportés chez les patients traités par Erbitux® + irinotecan ou traités par Erbitux® seul

Tableau 7 : résultats de l'étude rétrospective

Tableau 8 : les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase ciblant l'EGFR en développement

Tableau 9 : les stimulateurs de l'angiogénèse

Tableau 10 : les inhibiteurs de l'angiogénèse

Tableau 11 : résultats d'efficacité de l'étude AVF0780g

Tableau 12 : résultats d'efficacité de l'étude AVF2192g

Tableau 13 : résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g

Tableau 14 : effets indésirables de grades 3-4 rencontrés lors des études cliniques du bevacizumab dans les cancers colorectaux métastatiques

Tableau 15 : les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase ciblant le VEGFR en développement

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

- A -

aa : acide aminé
ACE : antigène carcino-embryonnaire
ADN : acide desoxyribonucléique
AF : acide folinique
AMM : autorisation de mise sur le marché
Ang1: angiopoïétine 1
APC : adenomatous polyposis coli
ARNm: acide ribonucléique messenger
ASCO: american society of clinical oncology
ATP: adenosine triphosphate

- B -

BOND: bowel oncology antibody
BSC: best supportive care

- C -

CAPIRI: capecitabine (2000 mg/m² par jour de J1 à J14) + irinotecan (250 mg/m² J1)
Fréquence : toutes les 3 semaines
CD: cluster de différenciation
CECOG : central european cooperative oncology group
CPT11 : irinotecan
CRYSTAL: cetuximab combined with irinotecan in first line therapy for metastatic colorectal cancer

- E -

ECOG: eastern cooperative oncology group

EGF: epidermal growth factor
EGFR: epidermal growth factor receptor
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
EMA: european medicine agency

- F -

5-FU : 5-fluorouracile

5-FU/AF: 5-FU + acide folinique

FACS: fluorescence- activated cell sorting

FGF: fibroblast growth factor

Flk-1: fetal liver kinase1

Flt: fms-like tyrosine kinase

FOLFIRI: irinotecan (180 mg/m², J1) + 5-FU (400 mg/m² en bolus J1 puis 2400/3000 mg/m² sur 46h en perfusion continue) + acide folinique (400 mg/m² sur 2h J1).

Fréquence : toutes les 2 semaines

FOLFOX-4 : oxaliplatine (85mg/m² J1) + 5-FU (400 mg/m² en bolus puis 600 mg/m² sur 22h, J1, J2) + acide folinique (200 mg/m² sur 2h J1 puis 200 mg/m² avant 5-FU)

Fréquence : toutes les 2 semaines

FOLFOX-6 : oxaliplatine (100 mg/m² J1) + 5-FU (400 mg/m² en bolus à J1 puis 2400-3000 mg/m² sur 46h en perfusion continue) + acide folinique (400 mg/m² sur 2h J1)

Fréquence : toutes les 2 semaines

FOLFOX-7 : oxaliplatine (130 mg/m²) + 5-FU (400 mg/m² en bolus puis 2400 mg/m² sur 46h) + acide folinique (400 mg/m² sur 2h J1)

Fréquence : toutes les 2 semaines

FOLFOXIRI : irinotecan (150 mg/m², J1) + oxaliplatine (65 mg/m², J2) + 5-FU (400 mg/m² en bolus puis 600 mg/m² en perfusion continue, J2 et J3) + acide folinique (200 mg/m², J2 et J3)

FUFOL : acide folinique 200 mg/m²/j ou acide l-folinique 100 mg/m²/j en bolus IV de 10 min, puis 5-FU 375 mg/m²/j en perfusion de 30 min de J1 à J5 tous les 28 jours.

Option : augmentation du 5-FU à 400 mg/m² si bonne tolérance du premier cycle .

- G -

GERCOR : groupe coopérateur multidisciplinaire en oncologie

GISCAD: Italian group for the study of digestive tract cancer

- H -

HER: human epithelial growth factor

HIF: hypoxia-induced factor

HNPCC: hereditary non-polyposis colorectal cancer

- I -

IC : intervalle de confiance

IFL: irinotecan (125 mg/m² IV) + 5-FU (500 mg/m² IV bolus) + acide folinique (20 mg/m² IV).

Fréquence : une fois par semaine pendant 4 semaines consécutives, toutes les 6 semaines

Ig : immunoglobuline

IHC : immunohistochimie

IL-8: interleukine-8

IP-10: interferon-gamma-inducible protein 10

IRINOX : irinotecan (180 mg/m², J1) + oxaliplatine (85 mg/m², J1)

Fréquence: toutes les 2 semaines

IRM : imagerie par résonance magnétique

IV: intraveineuse

- K -

KDR: kinase domain-containing receptor

KRAS: kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue

- L -

LV: leucovorine

LV5FU2: acide folinique 200 mg/m² (ou l-folinique 100 mg/m²) en 2h puis 5-FU 400 mg/m² en 10 min, puis 5-FU 1 200 mg/m² en perfusion continue de 44h; à J2, AF en 2h et 5-FU bolus idem à J1.

Fréquence : tous les 14 jours

- M -

MAPK: mitogen-activated protein kinase

MEK = MAPK

MMP: matrix metalloproteinase

MS : maladie stabilisée

MSI: microsatellite instability

- N -

NK: natural killer

NRP: neuropiline

- O -

ORL: oto-rhino-laryngologie

- P -

PCR: polymerase chain reaction

PDGF: platelet-derived growth factor

PEX: fragment hémopexine

PF4 : facteur plaquettaire 4

PHD: prolyl-hydroxylase domain-containing enzyme

PHL: protéine von hippel-lindau

PI3K: phosphatidylinositol-3-kinase

PIGF : facteur de croissance plaquettaire

- R -

RC : réponse complète

RCP: résumé des caractéristiques du produit

RP : réponse partielle

- S -

SP: soins palliatifs

SSP : survie sans progression

STAT: signal transducer and activator of transcription

- T -

TEP-scan : tomographie à émission de positons

TGF: transforming growth factor

Tk: tyrosine kinase

TOMOX: raltitrexed + oxaliplatine

TSP: thrombospondines

- U -

UFT: 300 mg/m² de Tégafur en 3 prises (de 3 à 6 gélules par jour en fonction de la surface corporelle), associé à 90mg/j d'acide folinique, en 3 prises.

Traitement pendant 4 semaines sur 5.

uPA: urokinase plasminogen activator

- V -

VEGF: vascular endothelial growth factor

VEGFR: vascular endothelial growth factor receptor

VPF : facteur de perméabilité vasculaire

- X -

XELOX : capecitabine (2000 mg/m² par jour de J1 à J14) + oxaliplatine (130 mg/m², J1)

Fréquence : toutes les 3 semaines

INTRODUCTION

Le cancer colorectal constitue un enjeu important de santé publique. L'incidence et le taux de mortalité font de cette maladie un des cancers les plus fréquents et donc le plus traité en Europe. Les récentes campagnes de dépistage lancées en France facilitent le diagnostic de cette pathologie et conduisent de cette manière un plus grand nombre de patients à recevoir un traitement. Malgré cela, le cancer est souvent découvert trop tard, c'est-à-dire à un stade métastatique où le taux de survie à 5 ans n'est que de 4,5 %.

Le 5-fluorouracile et l'acide folinique sont les premières chimiothérapies apparues dans l'arsenal thérapeutique des médecins. Aujourd'hui encore, ces molécules sont très utilisées mais on les combine à d'autres produits tels que l'irinotecan ou l'oxaliplatine arrivés sur le marché dans les années quatre-vingt-dix. Ces protocoles de chimiothérapie ne sont pas spécifiques de la tumeur, ils visent toutes les cellules en développement dans l'organisme et sont à l'origine d'un grand nombre d'effets indésirables pour le patient, souvent difficiles à supporter d'autant que la maladie, dans la plupart des cas, continue de progresser.

C'est pourquoi l'arrivée des thérapies ciblées représente un réel espoir dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. En effet, une meilleure compréhension des mécanismes de carcinogenèse a permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques avec le développement de molécules plus spécifiques et moins toxiques que les chimiothérapies utilisées.

Ces thérapies ont pour cible l'Epidermal Growth Factor Receptor, ou EGFR à l'origine des phénomènes de prolifération, différenciation cellulaire, d'apoptose et de métastases, ainsi que le Vascular Endothelial Growth Factor, ou VEGF à l'origine de l'angiogenèse tumorale. C'est la tumeur et son environnement qui sont visés, c'est-à-dire les cellules cancéreuses et les cellules endothéliales vasculaires indispensables à sa croissance, et non plus la totalité des cellules de l'organisme en développement.

Dans une première partie, je rappellerai quelques généralités sur les cancers colorectaux.

Dans une deuxième partie, j'évoquerai les thérapies ciblées anti-EGFR en étudiant plus particulièrement le cetuximab, ou Erbitux® et le panitumumab, ou Vectibix®, médicaments ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans les cancers colorectaux métastatiques.

Dans une troisième partie, j'envisagerai les thérapies ciblées anti-VEGF et je me pencherai sur le bevacizumab, ou Avastin® qui a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans les cancers colorectaux métastatiques.

1. Généralités sur les cancers colorectaux

1.1. Epidémiologie

D'après les résultats du GLOBOCAN 2002, le cancer colorectal est le troisième cancer le plus diagnostiqué au monde (un million de nouveaux cas en 2002) avec un taux de mortalité correspondant environ à la moitié du taux d'incidence (529 000 décès en 2002) (Parkin DM *et al*, 2005).

En 2006, plus de 400 000 personnes en Europe sont atteintes de cette maladie et plus de 200 000 en sont décédées ce qui en fait le deuxième cancer le plus commun et le plus meurtrier avec un nombre de décès qui a augmenté de 1.8 % depuis 2004 (Ferlay J *et al*, 2007).

En France, les cancers colorectaux représentent 13 % de l'ensemble des cancers et sont les tumeurs malignes les plus fréquentes touchant les deux sexes (Bouvier AM *et al*, 2004).

En 2000, le nombre annuel de nouveaux cas était estimé à 36 000 par an dont 53 % chez l'homme. D'après les estimations, il devrait augmenter dans les prochaines années pour atteindre 45 000 nouveaux cas en 2020 (Remontet L *et al*, 2003).

L'incidence augmente significativement avec l'âge à partir de 50 ans. Près de 16 000 personnes décèdent chaque année de cette pathologie, bien que le taux de survie relative des cancers du côlon soit, en France, l'un des plus élevés d'Europe (Gatta G *et al*, 2000).

1.2. Facteurs de risque – Prévention

1.2.1. Facteurs hygiéno-diététiques

Les larges variations internationales des taux d'incidence et de mortalité du cancer colorectal ainsi que l'augmentation du taux d'incidence des groupes qui ont migré de zones à faible incidence vers des zones à forte incidence montrent l'influence du style de vie sur le développement de la maladie.

Ainsi, bien que les mécanismes précis n'aient pas été démontrés, certaines habitudes de vie ont un impact sur le développement du cancer colorectal. C'est le cas de l'inactivité physique, l'obésité (spécialement viscérale) induisant un hyperinsulinisme (Ströhle A *et al*, 2007), une consommation d'alcool démesurée et l'exposition au tabac tôt dans la vie (Campos FG *et al*, 2005).

Les facteurs diététiques et nutritionnels sont également importants. Une nourriture riche en graisse et calorique, une forte consommation de viandes rouges augmentent le risque de cancer (Ahmed FE, 2004).

A l'inverse, une consommation de fruits, légumes, céréales, folate, méthionine, calcium, vitamine D, sélénium a des effets protecteurs. Cependant, les résultats d'études menées depuis des dizaines d'années sur la relation entre une alimentation riche en fibre et le risque de cancer ne sont pas encore concluants (Ahmed FE, 2004 ; Gualdrini UA *et al*, 2005).

Par ailleurs, d'après certaines études, l'utilisation d'au moins 300 mg par jour d'aspirine ou d'autre anti-inflammatoire non stéroïdiens pendant cinq ans est bénéfique en termes de prévention de la maladie (Flossmann E, Rothwell PM, 2007). Cependant, les effets secondaires et le coût induits par une telle consommation ne peuvent en faire une recommandation pour le grand public.

Enfin la prise d'œstrogène dans le cadre d'un traitement substitutif de la ménopause semblerait réduire le risque de cancer chez la femme (Ahmed FE, 2004).

1.2.2. Facteurs génétiques

1.2.2.1. Facteurs familiaux

Le risque de survenue d'un cancer colorectal est multiplié par 2 ou 3 par rapport à la population générale s'il y a un parent atteint (Andrieu N *et al*, 2004 ; Slattery ML *et al*, 2003).

Les parents proches de patients souffrant de cancers colorectaux sont exposés à un risque 2 à 3 fois plus élevé de développer la maladie. Le risque dépend de l'âge du diagnostic du cas index, du degré de parenté et du nombre de parents affectés (Tejpar S, 2005).

1.2.2.2. Formes héréditaires

Les formes héréditaires de cancer colorectal représentent environ 5 à 15 % des cancers colorectaux : il s'agit de la polypose adénomateuse familiale et du syndrome de Lynch (Park JG, Kim IJ, 2005).

La polypose adénomateuse familiale est une maladie autosomique dominante en rapport avec une altération du gène APC qui est situé sur le bras long du chromosome 5 (Davidson NO, 2007).

La maladie est caractérisée par le développement de centaines voire de milliers de polypes au niveau du côlon et du rectum qui dégénèrent en cancer colorectal vers 50 ans s'il n'y a pas eu colectomie (Park JG, Kim IJ, 2005 ; Sahakitrungruang C *et al*, 2006).

Récemment, une mutation sur le gène MYH (qui code pour une protéine appartenant au système de réparation des bases de l'ADN) a été mise en évidence. Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive qui est considérée comme une nouvelle catégorie de polypes. Ce gène est responsable d'environ 1,4 % de toutes les polyposes adénomateuses et d'environ 20 % des polyposes adénomateuses sans mutation du gène APC (Park JG, Kim IJ, 2005 ; Bouguen G *et al*, 2007 ; Lefevre JH *et al*, 2006 ; Kanter-Smoler G *et al*, 2006).

Le diagnostic est habituellement simple car la maladie génétique est connue. Il repose sur la réalisation de coloscopies associées à un diagnostic génétique de recherche de mutation dans les quatre premiers exons du gène APC et plus récemment d'une recherche de mutation bi-allélique du gène MYH (Bouguen G *et al*, 2007 ; Lefevre JH *et al*, 2006 ; Kanter-Smoler G *et al*, 2006).

L'autre forme de cancer héréditaire est représentée par le syndrome de Lynch, aussi appelé HNPCC (Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer). Il s'agit de la forme la plus commune avec 2 à 5% des cas (Lynch HT, de la Chapelle A, 2003).

Il est décrit comme l'association de plusieurs cancers du côlon dans une même famille.

Il est caractérisé par un début plus précoce de cancer colorectal (avant cinquante ans) et associe d'autres localisations de tumeurs (endomètre, ovaire, gastrique et urinaire) (Lynch HT, de la Chapelle A, 2003 ; Dove-Edwin I *et al*, 2006).

La transmission du cancer se fait sur le mode autosomique dominant et est lié à des mutations sur les gènes de réparation de l'ADN, surtout MLH1 et MSH2 avec plus de 90% des cas, mais aussi MSH6 et PMS2 ce qui aboutit à une accumulation d'erreurs lors de la réplication de l'ADN, spécialement dans les séquences répétitives (les microsatellites). Ainsi les tumeurs des patients atteints d'un syndrome de Lynch sont caractérisées par des cellules tumorales appelées MSI (MicroSatellite Instability) (Lynch HT, De la Chapelle A, 2003 ; Dove-Edwin I *et al*, 2006 ; Hampel H *et al*, 2005).

Les MSI sont présentes dans presque tous les cancers colorectaux des patients avec syndrome de Lynch (Umar A *et al*, 2004 ; Lynch HT, De la Chapelle A, 2003). Mais des MSI sont également retrouvées dans environ 15 % des tumeurs « non syndrome de Lynch » dues à des changements acquis (et non héréditaires) du gène MLH1 (Cunningham JM *et al*, 1998 ; Menigatti M *et al*, 2001). Avec l'analyse immunohistochimique (IHC) utilisant des anticorps contre les quatre protéines de réparation de l'ADN, une perte d'expression de la protéine du gène en cause peut être montrée.

En 1991, l' « International Collaborative Group on HNPCC » établit des critères cliniques appelés critères d'Amsterdam qui donnent une définition de ce syndrome. (Vasen HF *et al*, 1991).

En 1999, ces critères étaient révisés pour inclure les cancers associés (Vasen HF *et al*, 1999).

En 1997 était mis au point le « Bethesda guidelines » pour identifier les patients avec un cancer colorectal qui devraient être testés pour les MSI (Rodriguez-Bigas MA *et al*, 1997 ; Boland CR *et al*, 1998). Il a été révisé en 2004 (Umar A *et al*, 2004).

CRITERES D'AMSTERDAM II : il faut dans une famille au moins trois sujets atteints d'un cancer du côlon ou d'un syndrome de Lynch associé à un cancer (cancer de l'endomètre, de l'intestin grêle, des voies rénales ou urinaires)

- Un parent doit être du premier ou du deuxième degré.
- Au moins deux générations successives doivent être touchées.
- Au moins un cancer doit être diagnostiqué avant l'âge de cinquante ans.
- Contexte de polypose adénomateuse familiale exclue.
- Les tumeurs doivent être confirmées par un examen histopathologique.

« BETHESDA GUIDELINES » :

- Cancer colorectal diagnostiqué avant l'âge de cinquante ans.
- Présence de cancers colorectaux qui sont synchrones (simultanés) ou métachrones (diagnostiqués à des moments différents) ou d'autres tumeurs HNPCC associées, quel que soit l'âge.
- Cancer colorectal avec phénotype MSI-H diagnostiqué avant l'âge de soixante ans.
- Cancer colorectal ou tumeur HNPCC associée diagnostiquée avant 50 ans chez au moins un parent du premier degré.
- Cancer colorectal ou tumeur HNPCC associée diagnostiquée à n'importe quel âge chez deux parents du premier ou du deuxième degré.

Depuis les années quatre-vingt, une surveillance par coloscopie est recommandée. En effet, des études montrent que ce suivi permet la détection du cancer à un stade plus précoce (Love RR, Morrissey JF, 1984 ; Mecklin JP *et al*, 1987 ; Vasen HF *et al*, 1989 ; Vasen HF *et al*, 1995 ; Jarvinen HJ *et al*, 1995 ; Jarvinen HJ *et al*, 2000 ; Renkonen-Sinisalo L *et al*, 2000 ; Arrigoni A *et al* ; 2005 ; De Vos tot Nederveen Cappel WH *et al*, 2002). Il a été montré que la coloscopie permettait une diminution de la mortalité de 65 % des cancers colorectaux (Jarvinen HJ *et al*, 2000).

Beaucoup d'études montrent que le risque de développer un cancer colorectal avant l'âge de 25 ans est faible (Hendriks YM *et al*, 2004 ; Quehenberger F *et al*, 2005 ; Hampel H *et al*, 2005 ; Jenkins MA *et al*, 2006). Il est recommandé de commencer la surveillance entre 20 et 25 ans et de pratiquer une coloscopie tous les 3 à 5 ans (De Jong AE *et al*, 2006).

S'il est diagnostiqué chez un patient un cancer colorectal associé à un syndrome de Lynch, on discute une colectomie totale ou une résection partielle (De Vos tot Nederveen Cappel WH *et al*, 2003).

Il existe également un risque élevé de cancer colorectal dans d'autres maladies héréditaires mais qui sont très rares. Il s'agit du syndrome de Gardner, syndrome de Turcot, syndrome de Peutz-Jeghers, polypose juvénile, maladie de Cowden, maladie de Recklinghausen.

1.2.3. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Il s'agit de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. D'après une étude récente (Katsanos KH *et al*, 2007), le risque de développer un cancer digestif est de 3,3 % dix ans après le début de la maladie inflammatoire.

- La rectocolite hémorragique : une étude montre que le risque de développer un cancer après une durée de maladie de dix ans est de 0,6 %. Il est de 5,4 % à 20 ans et s'élève à 12,6 % à 32 ans (Lakatos L *et al*, 2006).

D'autre part, il a été prouvé qu'une surveillance endoscopique tous les deux ans est conseillée après 8 à 10 ans de maladie (Lakatos L *et al*, 2006 ; Sjöqvist U, 2004).

Les patients avec une durée d'évolution longue et une maladie étendue, une déficience en fer ou une anémie chronique, une dysplasie et une cholangite sclérosante primaire semblent être plus à risque de développer un cancer (Lakatos L *et al*, 2006).

- La maladie de Crohn : d'après les résultats d'une méta-analyse, le risque de développer un cancer colorectal chez des patients atteints d'une maladie de Crohn est de 2,9 % en dix ans (Canavan C *et al*, 2006).

Il y a plus de risque de développer un cancer du côlon qu'un cancer du rectum. Une relation existe entre localisation anatomique de la maladie et risque de cancer sur ce segment (Von Roon AC *et al*, 2007).

Une étude a montré qu'une coloscopie de surveillance ou de dépistage permet de réduire le risque de cancer (Siegal CA, Sands BE, 2006).

1.2.4. Les lésions intestinales préexistantes (polypes, adénomes, dysplasies)

La filiation adénome-cancer ne fait pas de doute. En Côte d'Or, près de 80 % des cancers limités à la sous-muqueuse contiennent des reliquats adénomateux. Ceci peut être interprété comme la proportion minimum des cancers développés sur un adénome.

Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de la taille (supérieure à 1 cm), de l'importance de la composante villositaire au sein de l'adénome et du degré de dysplasie (Bedenne L *et al*, 1992 ; Liebermann DA *et al*, 2000).

1.2.5. Antécédents personnels de cancer colorectal

Des antécédents personnels d'adénome et de cancer colorectal constituent un des facteurs de risque élevé et de récurrences et justifient une surveillance étroite (Flossmann E, Rothwell PM, 2007).

1.3. Dépistage

Une politique de dépistage et de prévention secondaire représente le moyen le plus sûr de faire évoluer le grave problème que pose le cancer colorectal. La méthode de dépistage qui peut être proposée à l'ensemble d'une population à risque moyen, en bonne santé, doit être simple, acceptable, sans danger, peu coûteuse et d'efficacité démontrée.

1.3.1. Dépistage de masse par saignement occulte

Cette technique de dépistage s'adresse à des patients âgés de 50 à 74 ans et doit être pratiquée tous les deux ans.

Le test HEMOCCULT II® réalisé sans réhydratation (actuellement le seul validé) est un test de recherche de sang dans les selles. Il est constitué d'un papier réactif imprégné de guaïac situé dans une petite plaquette en carton. Le sujet prélève avec une spatule un peu de matière fécale qu'il applique sur le disque de papier. La révélation du test se fait au laboratoire par adjonction de quelques gouttes d'une solution alcoolique d'eau oxygénée. Une réaction positive se traduit par une coloration bleue apparaissant en moins de 60 secondes.

La lecture du test doit être centralisée dans des centres agréés et faite par des équipes entraînées et formées pour limiter le taux de positivité à 3 %. Le test Hemoccult II® est un test de sélection (non de diagnostic) qui s'adresse à des personnes en bonne santé ne relevant pas d'autres stratégies de dépistage. En cas de positivité, il doit être complété par une coloscopie.

Sa spécificité est excellente (98 %), sa valeur prédictive est élevée (40 % pour un cancer ou un adénome) et sa sensibilité n'est que de 50 à 60 % (Launoy G *et al*, 1997 ; Jouve JL *et al*, 2001 ; Gyrd-Hansen D *et al*, 1997). Il permet de détecter suffisamment d'adénomes et de

cancers au début de leur évolution (au stade où ils sont guérissables) pour faire diminuer la mortalité par cancer colorectal.

Le dépistage du cancer colorectal par le test Hemoccult II® est la seule méthode dont l'efficacité pour réduire la mortalité spécifique a été prouvée. Quatre essais randomisés aux Etats-Unis (Mandel JS *et al*, 1993), en Grande-Bretagne (Hardcastle JD *et al*, 1996), en Suède (Kronborg O *et al*, 1996) et en France (Faivre J *et al*, 1999) montrent que la réalisation tous les un à deux ans d'un hemoccult pendant 8 à 13 ans permet de réduire la mortalité par cancer colorectal de 14 à 33 %.

Ainsi, les études scientifiques indiquent que le dépistage de masse par saignement occulte présente de nombreux avantages :

- Détection précoce des cancers colorectaux et des adénomes avancés.
- Bonne acceptabilité.
- Non invasif.
- Pas d'effet secondaire grave.
- Coût raisonnable.

Il existe cependant quelques inconvénients liés à cette technique :

- Faible sensibilité pour les petits polypes et ceux qui ne saignent pas.
- Mauvaise détection des cancers localisés dans le côlon distal.
- Nécessité de faire des dépistages réguliers.
- Conséquences psychologiques d'un résultat faux-positif (Bond JH, 2002 ; Hewitson P *et al*, 2007).

1.3.2. La coloscopie

En cas de positivité au test Hemoccult II®, il faut réaliser une coloscopie pour confirmer ou infirmer la présence de lésions cancéreuses. Une coloscopie première est recommandée si le patient est à risque élevé (formes familiales, apparenté au premier degré atteint avant 65 ans, colite inflammatoire ancienne et évoluée, antécédent personnel de cancer ou d'adénome colorectal...) (<http://www.e-cancer.fr>).

Cette technique permet de visualiser le côlon et de faire l'exérèse des lésions suspectes.

D'après une étude menée à Taïwan (Cheng TI *et al*, 2002), des lésions néoplasiques indétectables par Hemocult® peuvent être découvertes par coloscopie chez des patients asymptomatiques.

Ainsi, avec une grande sensibilité et une spécificité proche de 100 %, les bénéfices de la coloscopie semblent évidents (Sung JJ *et al*, 2003).

Cependant, les complications graves sont possibles. Elles sont heureusement rares, moins de 1 pour 1000. Elles sont essentiellement représentées par des perforations et des complications hémorragiques. Les hémorragies ne concernent pratiquement que les polypectomies et leur incidence est donc indépendante du test initial de dépistage. Le relevé des autres complications est loin d'être exhaustif. Liebermann fait état de 3 complications pour 1000 coloscopies incluant hémorragies, perforations et complications cardio-vasculaires (Lieberman DA *et al*, 2000).

D'autre part, en France, dans les groupes à risque, l'acceptabilité de la coloscopie est médiocre (Bonithon-Kopp C *et al*, 2002) ce qui suggère une participation faible dans une population sans facteur de risque.

Ainsi, la sensibilité et la spécificité de la coloscopie pour l'identification des polypes et de leur grade histologique, sa capacité à faire dans le même temps le traitement des lésions précancéreuses compensent les inconvénients liés aux risques de complication, à l'inconfort, aux contraintes et au coût de l'examen.

1.4. Diagnostic

1.4.1. Clinique

Très longtemps asymptomatique, ce cancer peut se révéler par des troubles digestifs d'apparition récente :

- Troubles du transit intestinal avec alternance diarrhées-constipation.
- Occlusion.
- Douleurs abdominales.
- Rectorragies et/ou melenae.

La maladie peut aussi être découverte à travers une fièvre, une anémie, une altération de l'état général (<http://www.e-cancer.fr>).

On étudiera les antécédents personnels et familiaux et on réalisera un toucher rectal (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.4.2. Examens complémentaires

Faute le plus souvent d'être accessible à l'examen clinique, le diagnostic du cancer repose de toute façon sur des examens complémentaires qui ont pour but de localiser la tumeur, d'en faire la preuve anatomopathologique (adénocarcinome le plus souvent) et d'en préciser au mieux l'extension.

Le diagnostic repose sur la coloscopie qui permet de visualiser la tumeur et de réaliser des biopsies. Si la coloscopie est contre-indiquée (occlusion) ou incomplète pour une tumeur du côlon gauche, on procèdera à une imagerie complémentaire à la recherche d'une lésion synchrone. En cas de cancer du rectum, on fera au préalable une rectoscopie avec biopsie(s) et on déterminera la distance du bord inférieur de la tumeur à la marge anale et au bord supérieur du sphincter.

On réalisera ensuite une échographie hépatique ou un scanner abdomino-pelvien et une radiographie pulmonaire pour rechercher les métastases viscérales. Si la radiographie pulmonaire est douteuse ou non contributive, on fera un scanner thoracique.

En cas de cancer du rectum, on ajoutera une échographie endorectale ou une IRM pelvienne (recommandée pour les tumeurs T3 ou T4) afin de préciser au mieux l'extension pariétale de la tumeur et d'évaluer une éventuelle extension ganglionnaire.

On terminera par un bilan biologique et en cas de cancer du rectum, par un bilan gynécologique et une consultation chirurgicale avant traitement.

A tout ceci, on pourra ajouter le dosage des ACE et un morpho-TEP si on découvre des métastases opérables, ainsi qu'un lavement baryté avec clichés de profil et une cystoscopie s'il s'agit d'un cancer du rectum

(http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.5. Classification

Il existe plusieurs classifications :

- La classification TNM qui renseigne sur la tumeur primitive, l'envahissement ganglionnaire et les métastases à distance.
- La classification de Dukes (1932) A B C qui a été modifiée par Astler et Coller en 1954 (B1B2-C1C2) et Gunderson en 1974 (D). Les 4 stades correspondent à l'atteinte de la muqueuse ou de la sous-muqueuse sans atteinte de la séreuse, atteinte trans pariétale au-delà de la sous-séreuse, envahissement ganglionnaire et métastases (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

Tableau 1 : la classification pTNM 2002

(http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm)

Tumeur primitive (T)	
Tis	Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale ou envahissant la lamina propria (intra-muqueuse) sans extension à la sous-muqueuse à travers la muscularis mucosae
T1	La tumeur envahit la sous-muqueuse sans la dépasser
T2	La tumeur envahit la musculature sans la dépasser
T3	La tumeur envahit, à travers la musculature, la sous-séreuse (sans atteinte du revêtement mésothélial) et le tissu péricolique non péritonéalisé ou le tissu pérectal
T4	La tumeur perce le péritoine viscéral et/ou envahit les organes de voisinage
Ganglions régionaux* (N) (* Si les ganglions lymphatiques examinés sont négatifs, mais que le nombre habituellement réséqué n'est pas atteint, classer pN0)	
N0	Pas d'adénopathie régionale métastatique
N1	1 à 3 adénopathies régionales métastatiques
N2	4 ou plus adénopathies régionales métastatiques
Nx	Les adénopathies régionales ne peuvent être évaluées
Nombre minimum de ganglions examinés : 12	
Métastases (M)	
M0	Absence de métastase
M1	Métastases à distance (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1)
Mx	Statut métastatique inconnu

Tableau 2 : Classification en stades

(http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm)

	TNM		
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stade II			
Stade IIa	T3	N0	M0
Stade IIb	T4	N0	M0
Stade III			
Stade IIIa	T1-T2	N1	M0
Stade IIIb	T3-T4	N1	M0
Stade IIIc	Tx	N2	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

1.6. Pronostic

D'après l'enquête EURO CARE-4 (Verdecchia A *et al*, 2007), le pronostic global des cancers colorectaux reste mauvais avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 50%.

En cas de cancer métastatique traité par 5-fluorouracile, la médiane de survie est de 18 mois et le taux de survie à 5 ans n'est que de 4,5 % (Perez N *et al*, 2004).

La résécabilité de la tumeur, l'âge au moment du diagnostic, l'extension du cancer lors du diagnostic initial, le nombre de ganglions examinés, l'influence péjorative du sexe masculin et la localisation du cancer sur le cadre colique - la survie des cancers localisés au niveau du côlon droit est moins bonne que celle des cancers localisés au niveau du côlon gauche qui est elle-même moins élevée que celle des cancers du rectum. Ceci est dû à l'influence du stade au moment du diagnostic, les cancers proximaux ayant tendance à être plus tardivement symptomatiques et donc diagnostiqués à des stades plus tardifs que les cancers distaux - sont autant d'éléments pronostiques (Bouvier AM *et al*, 2002).

1.7. Les traitements

1.7.1. La chirurgie

Le traitement des cancers colorectaux passe d'abord par la chirurgie. L'exérèse large de la tumeur s'effectue avec des marges de côlon sain qui doivent être au minimum de 5 cm.

En fonction de la localisation de la tumeur, différentes interventions peuvent être envisagées : hémicolectomie droite, hémicolectomie gauche, colectomie transverse, colectomie splénique, colectomie sigmoïdienne, etc.

En cas de forme compliquée (occlusion ou perforation), le type de chirurgie est décidé en fonction de l'âge du patient, de son état général et de la localisation.

Le nombre de ganglions à prélever s'élève à 12.

La chirurgie des métastases n'est envisagée que dans un but curatif et jamais palliatif. Elle est discutée en réunion pluridisciplinaire en fonction du nombre, de la taille, du taux d'ACE, s'il existe ou non des localisations extra-hépatiques, etc.

(http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.7.2. Les chimiothérapies

Le composé essentiel est le 5-fluorouracile (5-FU).

Le 5-FU se décompose en 5-fluorouridine triphosphate incorporé dans l'ARN, et en 5-fluorodésoxyuridine monophosphate, inhibiteur de la thymidylate-synthétase et donc de l'ADN.

La prise en charge du cancer du rectum est sensiblement différente même si les protocoles sont voisins.

1.7.2.1. Les monothérapies

1.7.2.1.1. 5-fluorouracile + acide folinique (5-FU/AF)

Il s'agit de l'association de 5-FU avec l'acide folinique (AF).

Beaucoup de schémas différents selon les doses d'acide folinique, le nombre de jours de traitement et le nombre de perfusion.

Une grande rivalité oppose le protocole 5-FU/AF dit de la Mayo-Clinic (USA) à celui dit LV5FU2 de De Gramont (France).

Le protocole 5-FU/AF Mayo-Clinic est devenu à partir de 1996 un standard international du traitement des cancers coliques de stade III.

Une étude française montre que le bénéfice se maintient à dix ans (Seitz JF *et al*, 2003).

Cependant, l'étude du GERCOR (Andre T *et al*, 2003) a comparé le protocole dit de la Mayo Clinic (USA) à celui dit LV5FU2 de De Gramont (France) et a confirmé que le schéma français était moins toxique mais cette étude n'a pas permis de montrer une meilleure efficacité sur la survie sans rechute et la survie brute à 3 ans.

1.7.2.1.2. Formes orales de 5-FU

Deux molécules sont utilisées per os :

- La capecitabine (Xeloda®) : il s'agit d'une pro-drogue du 5-FU.
Une étude européenne (Van Cutsem E *et al*, 2001) objectivait un taux de réponse de 19 % avec la capecitabine versus 15 % pour le 5-FU/AF Mayo Clinic. La survie sans progression et la survie globale n'étaient pas différentes dans les 2 bras. En termes de toxicité, la capecitabine était responsable de plus de syndromes mains-pieds mais entraînait moins de mucites.
- L'UFT est une association de tegafur (précurseur de 5-FU) et d'uracile.
Un essai européen (Carmichael J *et al*, 1999) montrait un taux de réponse de 11% en faveur de l'UFT contre 9 % avec le 5FU/AF Mayo-Clinics. On ne notait aucune différence entre les 2 groupes concernant la survie sans progression et la survie globale.
L'UFT était responsable de diarrhée chez 18 % des patients.

1.7.2.1.3. Raltitrexed (Tomudex®)

Il s'agit d'un inhibiteur de la thymidylate-synthétase.

D'après les référentiels Oncolor (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm) le raltitrexed peut être utilisé en cas de contre-indication au 5-FU telle qu'une cardiopathie ou d'antécédents graves sous 5-FU.

1.7.2.1.4. Irinotecan (Campto®)

Il s'agit d'un inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I.

L'irinotecan est utilisé seul en cas de contre-indication au 5-FU (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.7.2.2. Les bithérapies

1.7.2.2.1. 5-FU/AF + irinotecan = protocole FOLFIRI

Des essais randomisés de phase III ont comparé en première ligne une chimiothérapie par irinotecan + 5-FU/AF à une chimiothérapie par 5-FU/AF seul (Saltz LB *et al*, 2000 ; Douillard J *et al*, 2002). Les résultats concernant le taux de réponse objective, le temps jusqu'à progression et la survie médiane étaient significativement supérieurs chez les patients traités par CPT11 + 5-FU/AF que chez les patients traités par 5-FU/AF seul.

1.7.2.2.2. 5-FU/AF + oxaliplatine = protocole FOLFOX

Les résultats de l'essai MOSAIC (De Gramont A *et al*, 2007) comparant FOLFOX-4 et LV5FU2 montrent une amélioration significative de la survie sans rechute avec le FOLFOX-4 pour les stades III. Le bénéfice de l'utilisation du FOLFOX-4 est donc confirmé dans le traitement adjuvant des cancers coliques métastatiques.

1.7.2.2.3. Capecitabine + oxaliplatine = protocole XELOX

Des études examinant l'utilité du XELOX en tant que traitement néoadjuvant dans les cancers colorectaux métastatiques (Watkins DJ *et al*, 2007) confirment que cette chimiothérapie est efficace et bien tolérée.

1.7.2.2.4. Irinotecan + oxaliplatine = protocole IRINOX

D'après les référentiels Oncolor (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm) cette association est seulement utilisée en cas de contre-indication au 5-FU.

1.7.2.2.5. Raltitrexed + oxaliplatine = protocole TOMOX

Un essai de phase II mené par le GISCAD (Cascinu S *et al*, 2002) conclut que cette association est efficace et bien tolérée. C'est pourquoi elle est utilisée en cas de contre-indication au 5-FU chez un patient avec une clairance de la créatinine normale (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.7.2.3. La trithérapie : 5-FU/AF + oxaliplatine + irinotecan = protocole FOLFOXIRI

Des essais de phase III comparant les protocoles FOLFOXIRI et FOLFIRI dans des cancers colorectaux métastatiques (Falcone A *et al*, 2007) concluent que l'association FOLFOXIRI est supérieure en termes de taux de réponse, survie sans progression et survie globale à la chimiothérapie FOLFIRI.

FOLFOXIRI représente donc une nouvelle option de traitement néoadjuvant dans les cancers colorectaux métastatiques. Plusieurs études testant l'association FOLFOXIRI et thérapies ciblées sont attendues.

1.7.3. La radiothérapie

La radiothérapie est limitée au traitement des cancers du rectum.

Elle peut être utilisée en préopératoire (Tsujinaka S *et al*, 2007) à la dose 50 Gray pour les cancers avancés (T4 ou N2) ou avec le schéma 5 * 5 Gray pour les tumeurs moins avancées (T2-3, N0-1) (Klenova A *et al*, 2006). Elle présente un bénéfice sur le contrôle local et probablement sur la conservation du sphincter anal (Ortholan C *et al*, 2006).

En postopératoire, la radiothérapie permet une diminution significative du taux de récurrence locorégionale.

1.7.4. Prise en charge

Les éléments de prise en charge résumés ci-après sont issus des référentiels Oncolor datant du 2 octobre 2007, les mises à jour de 2008 n'étant pas disponible au moment de l'impression.

1.7.4.1. Les cancers du côlon

1.7.4.1.1. Les cancers non métastatiques

Si le patient est opérable, on pratique une résection chirurgicale.

Au stade I, une surveillance standard est recommandée.

Au stade II et sans facteur de risque, une surveillance standard est préconisée.

Au stade II avec facteurs de risques associés, on pratique une chimiothérapie adjuvante (LV5FU2, FUFOL, 5-FU continu ou FOLFOX si nombreux facteurs de mauvais pronostic).

Au stade III, on réalise une chimiothérapie adjuvante pendant 6 mois qui débute 35 jours après l'opération puis la surveillance est recommandée. Les différentes chimiothérapies utilisables sont FOLFOX, capécitabine, LV5FU2, 5-FU continu, FUFOL.

1.7.4.1.2. Les cancers métastatiques

1.7.4.1.2.1. Métastases opérables

On utilise la chimiothérapie FOLFOX-4 en péri-opératoire.

Ce protocole consiste en 6 cycles de chimiothérapie FOLFOX-4 suivie d'une évaluation par imagerie. La chirurgie est alors pratiquée suivie de 6 cycles de chimiothérapie par FOLFOX-4 (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.7.4.1.2.2. Métastases potentiellement résécables

On utilise dans ce cas les protocoles FOLFIRINOX, FOLFOXIRI ou FOLFIRI-bevacizumab.

En cas de contre-indication à l'irinotecan, la chimiothérapie FOLFOX est utilisée.

En cas de contre-indication au 5-FU, les protocoles TOMOX ou IRINOX sont recommandés (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.7.4.1.2.3. Métastases inopérables ou existence de plusieurs sites métastatiques

On recommande les chimiothérapies FOLFIRI-bevacizumab ou LV5FU2-bevacizumab.

En cas de contre-indication au bevacizumab, on utilise les protocoles FOLFIRINOX, FOLFOX-4, FOLFOX-4 simplifié, FOLFOX-7, XELOX, FOLFIRI, LV5FU2, Capecitabine ou XELIRI.

Si le patient est contre-indiqué au 5-FU, les chimiothérapies IRINOX, TOMUDEX, TOMOX, TOMIRI ou irinotecan en monothérapie sont proposées (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

Après 2 à 3 mois de chimiothérapie, une réévaluation est recommandée selon la même méthode d'imagerie. Le dosage de l'ACE peut être effectué.

Si la maladie est stabilisée ou en cas de réponse mais avec des lésions restant non résécables, soit on discute la poursuite de la chimiothérapie, soit on effectue une pause thérapeutique avec surveillance régulière tous les 2 mois.

Si le cancer a progressé, on effectue une chimiothérapie de 2^{ème} ligne en fonction de l'état général du patient. Les protocoles FOLFOX-bevacizumab (si pas de bevacizumab en 1^{ère} ligne), irinotecan-cetuximab (après chec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan), FOLFIRI, FOLFOX, IRINOX, XELOX, XELIRI, TOMOX, irinotecan, TOMIRI peuvent être utilisés.

Si la maladie a progressé en 1^{ère} ligne et en 2^{ème} ligne, selon l'état général du patient on peut utiliser les protocoles irinotecan-cetuximab (après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan), FOLFIRI, FOLFOX, XELOX, XELIRI, TOMOX, TOMIRI, irinotecan ou panitumumab (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

La radiothérapie est marginale et expérimentale.

Ces éléments de prise en charge datent du 2 octobre 2007, les nouveaux référentiels n'étant pas encore disponibles au moment de l'impression. Cependant, les mises à jour discutées au congrès de Vittel en octobre 2008 semblent être :

- L'apparition du cetuximab (si Kras non muté) associé aux chimiothérapies FOLFOX ou FOLFIRI en cas de métastases potentiellement résécables.
- Les associations XELOX-bevacizumab ou FOLFOX-bevacizumab, FOLFIRI-cetuximab (si Kras non muté) et FOLFOX-cetuximab (si Kras non muté) en première ligne des situations palliatives avec métastases inopérables.

- Les protocoles FOLFIRI-bevacizumab, FOLFOX-bevacizumab, XELOX-bevacizumab, FOLFIRI-cetuximab (si Kras non muté), FOLFOX-cetuximab (si Kras non muté) en deuxième ligne des situations palliatives avec métastases inopérables.
- L'indication du cetuximab en monothérapie (si Kras non muté) en troisième ligne des situations palliatives avec métastases inopérables.

Ces mises à jour mettent en évidence le rôle clé du diagnostic moléculaire Kras rendu possible grâce au réseau de plateforme de génétique moléculaire mis en place par l'INCa dès 2006 et particulièrement renforcé en 2008 pour permettre l'accès au génotypage Kras dans l'ensemble du territoire. La liste des plateformes est disponible sur le site de l'INCa (<http://www.e-cancer.fr/>).

1.7.4.2. Les cancers du rectum

Le caractère métastatique ou non oriente la prise en charge de ce type de cancer. La chirurgie reste le traitement de référence.

La radiothérapie peut être utilisée en préopératoire à la dose 45 Gray ou 25 Gray s'il existe des comorbidités.

Elle est également recommandée en postopératoire à la dose de 50 Gray.

Une radiothérapie endorectale curative peut être utilisée en cas de tumeur < 3cm.

La chimiothérapie peut être utilisée en préopératoire, postopératoire ou en situation palliative.

L'association radio-chimiothérapie est utilisée en préopératoire ou en postopératoire (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).

1.8. Surveillance post-thérapeutique

Les objectifs de la surveillance sont d'augmenter la survie et la qualité de vie.

On espère le faire par la découverte de récurrences à un stade le plus précoce possible permettant une deuxième résection potentiellement curative et par la recherche de lésions précancéreuses ou de cancer colorectal métachrone curable.

La surveillance s'exerce chez des patients capables de subir une nouvelle intervention en cas de découverte de métastases.

Le schéma suivant est proposé :

- Un examen clinique (et un toucher rectal en cas de cancer du rectum) tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans.
- Une coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans.
Si la coloscopie initiale est incomplète : contrôle à 3 ou 6 mois.
Si la coloscopie initiale a découvert 3 adénomes ou plus, dont l'un de plus d'un cm ou présentant un contingent villositaire : contrôle à 1 an.
En cas de HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) : contrôle tous les ans ou tous les 2 ans s'il n'y a pas eu de colectomie totale.
Après 75 ans et en cas de coloscopie normale, l'arrêt de la surveillance endoscopique est proposé. Mais cette décision devra être discutée en fonction de l'état clinique et de l'espérance de vie.
- Une radiographie pulmonaire une fois par an pendant 5 ans.
- Une échographie abdominale tous les 3 à 6 mois pendant les 3 premières années, puis annuelle pendant 2 ans.
- En l'absence de résultat d'essais thérapeutiques, le dosage des ACE reste optionnel. Les autres examens biologiques sont sans intérêt (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm ; Desch CE *et al*, 2005).

1.9. Les nouveautés dans le traitement : les thérapies ciblées

Le manque de spécificité des produits de chimiothérapie actuels provoque un grand nombre d'effets indésirables voire même des résistances secondaires.

Les recherches effectuées ces dernières années en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre les voies de signalisation cellulaire et les altérations caractéristiques des cellules cancéreuses.

Il est apparu ainsi une nouvelle génération pharmacologique que l'on appelle thérapies ciblées visant spécifiquement certains mécanismes impliqués dans la division, la croissance cellulaire et l'angiogenèse (Finley RS, 2003 ; Rewinsky EK, 2003).

On distingue dans ces nouvelles thérapeutiques deux catégories de molécules :

- Les anticorps monoclonaux.
- Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase.

Ces nouvelles catégories de molécules ont deux cibles :

- L'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor).
- Le VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor).

Il s'agit donc d'une approche plus rationnelle, plus spécifique et moins toxique.

2. Thérapies ciblées anti-EGFR

2.1. Présentation de l'EGFR

Des études ont estimé que 25 à 77% des tumeurs colorectales expriment l'EGFR (Spano JP *et al*, 2005 ; Goldstein NS *et al*, 2001 ; Cunningham MP *et al*, 2005).

Le récepteur du facteur de croissance épidermique (REGF ou EGFR ou HER 1 ou ErbB1) fait partie de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase qui compte quatre membres : HER 1 (Human EGF-related Receptor), HER 2, HER 3 et HER 4. Ces récepteurs jouent un rôle fondamental dans les mécanismes de multiplication, migration, survie et différenciation cellulaire (L'Allemain G, 2003).

Le récepteur de l'EGF est une protéine de membrane de 170 kDa constituée de trois parties :

- Un domaine extracellulaire qui permet la fixation des ligands.
- Un domaine transmembranaire qui maintient le récepteur dans la membrane cellulaire.
- Un domaine intracellulaire constitué d'un segment à activité tyrosine kinase pour la transduction du signal (Spano JP *et al*, 2005 ; Slimane K *et al*, 2003) (*figure 1*).

Il existe six ligands au récepteur à l'EGF (*figure 1*) : l'EGF (Epidermal Growth Factor), le TGF- α (Transforming Growth Factor), l'amphiréguline, l'EGF liant l'héparine, l'épiréguline et la betacelluline mais l'EGF et le TGF- α sont plus spécialement dirigés vers l'EGFR (Yarden Y, Sliwkowski M, 2001; Herbst RS, Shin DM, 2002).

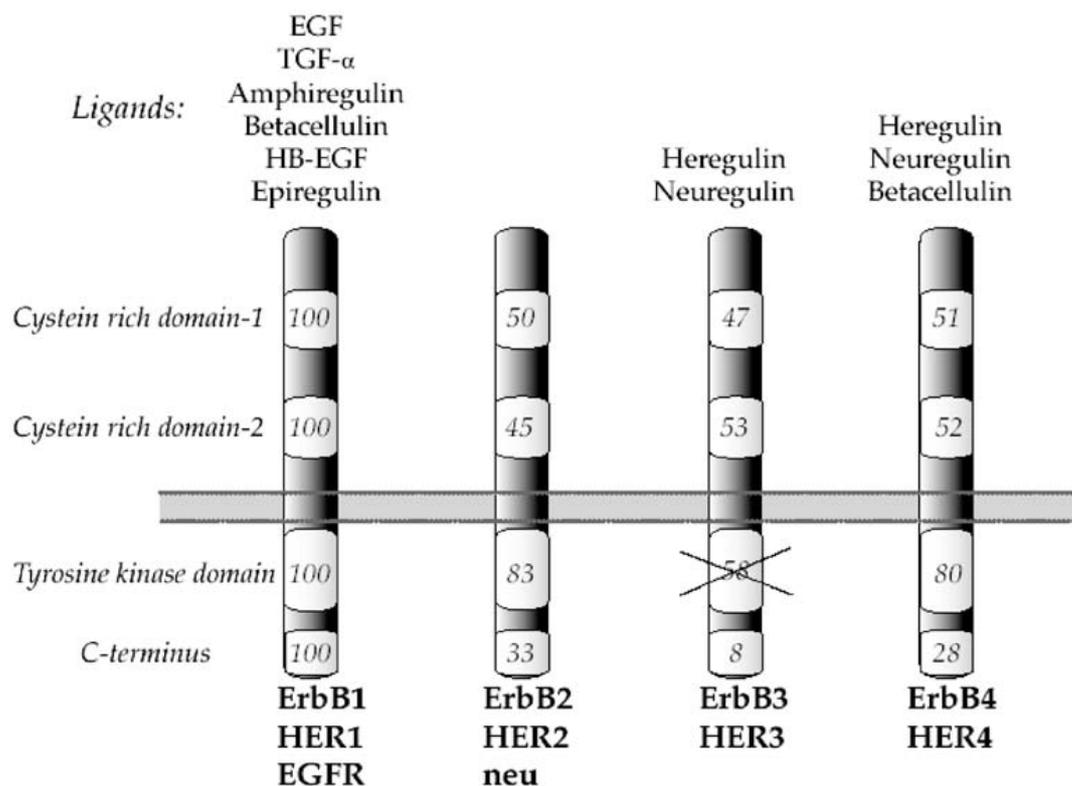


Figure 1 : structure des quatre membres de la famille des récepteurs à activité tyrosine kinase et leurs ligands (Harari PM, 2004)

Les ligands se lient au domaine extra-cellulaire de l'EGFR ce qui entraîne une dimérisation du récepteur sous forme soit d'homodimère, soit d'hétérodimère et provoque au niveau intracellulaire la phosphorylation du domaine tyrosine kinase, point de départ des voies de transduction de signaux du cytoplasme vers le noyau (Slimane K *et al*, 2003 ; Herbst RS, Shin DM, 2002).

Ceci induit l'initiation de cascades de signaux médiées par les voies des MAP kinases (Ras/Raf/MAPK), de la PI 3-K (Phosphatidylinositol-3-kinase), d'Akt (PI3-K/Akt) et du Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (STAT-3).

Le résultat de l'activation de la tyrosine kinase est :

- L'induction d'une prolifération cellulaire avec adhésion et invasion.
- Une inhibition de l'apoptose.
- Le développement de l'angiogenèse (Herbst RS, Shin DM, 2002).

On comprend donc bien qu'une activation anormale de l'EGFR favorise la différenciation et la prolifération cellulaire, la résistance à l'apoptose, stimule l'angiogénèse et provoque l'augmentation du pouvoir métastatique des tumeurs (Baselga J, 2004) (Figure 2).

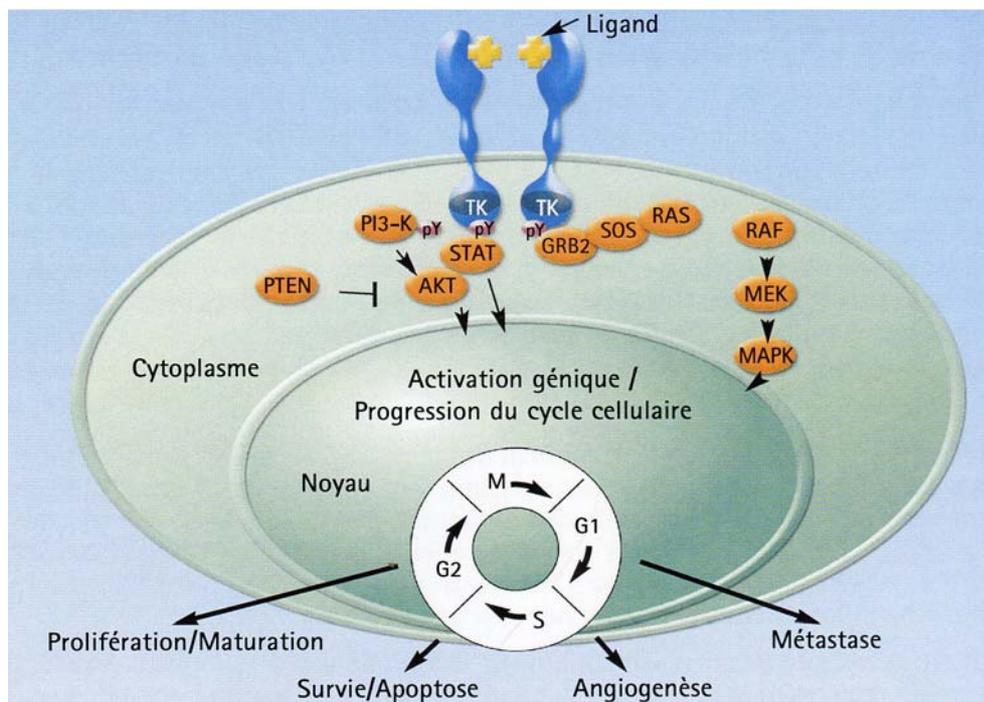


Figure 2 : dimérisation de l'EGFR, sa signalisation cellulaire et les conséquences cellulaires de son activation (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005)

2.2. Effets de l'EGFR sur la croissance cellulaire, expression tissulaire

D'après ce que nous venons de voir, il est évident que l'EGFR joue un rôle primordial sur la croissance cellulaire.

2.2.1. Cellules normales

L'EGFR est exprimé de façon très importante dans les épithéliums de revêtement, en particulier la peau et le col utérin, dans certains tissus glandulaires (hépatocytes, glandes sébacées, canaux biliaires), dans les cellules myoépithéliales du sein et dans des épithéliums spécialisés comme celui des bronches et de la vessie (Penault-Llorca F, 2003).

L'EGFR est exprimé de façon variable dans le tissu intestinal normal (Penault-Llorca F, Sabourin JC, 2004 ; Goldstein NS, Armin M, 2001).

2.2.2. Cellules tumorales

Les tumeurs qui expriment de façon importante l'EGFR sont surtout de nature épithéliale. Il s'agit des tumeurs ORL, pulmonaires non à petites cellules, digestives et du col utérin.

Des niveaux d'expression moindre de l'EGFR sont retrouvés au niveau des tumeurs mammaires, ovariennes, rénales et urologiques (Penault-Llorca F, 2003).

Au niveau des tumeurs digestives, on remarque une hétérogénéité de l'immunomarquage qui est plus intense au niveau du front de progression tumoral, c'est-à-dire vers la profondeur de la tumeur (Penault-Llorca F, Sabourin JC, 2004 ; Goldstein NS, Armin M, 2001).

La corrélation entre l'expression tumorale et les métastases est sujette à controverse pour les cancers colorectaux (Scartazzi M *et al*, 2004).

Une augmentation de l'expression de l'EGFR est également retrouvée dans les lésions de dysplasie (en particulier ORL, pulmonaires et colorectales) posant la question de l'intérêt du ciblage de l'EGFR dans des protocoles de prévention (Penault-Llorca F, 2003) (*Tableau 3*).

Tableau 3 : Expression de l'EGFR dans les tumeurs humaines (d'après Penault-Llorca F, 2003)

* Corrélation avec le degré de gravité de la dysplasie

** Positif dans les tumeurs bénignes

Type tumoral	Pourcentage d'expression	Expression dans tissus normaux	Expression dans lésions préneoplasiques
Carcinome épidermoïde tête et cou	80 à 100	Oui	Oui*
Poumon non à petites cellules	40-80	Faible	Variable
Adénocarcinome pancréas	30-50	Oui	--
Côlon-rectum	25-77	--	Oui*
Œsophage	43-89	Basale	Oui*
Estomac	33-74	Faible	Oui
Col utérin	90	Oui	Oui*
Sein	14-91	Cellules myoépithéliales	Non
Ovaire	35-70	Non	**
Prostate	65	Faible	Oui*
Vessie	31-48	Oui	Oui*
Carcinomes à cellules rénales	50-90	Oui	--
Gliomes	40	Non	--

2.3. L'EGFR et carcinogénèse

La dérégulation de l'EGFR joue un rôle fondamental dans la tumorigénèse. Son activation anormale apparaît selon différents mécanismes (*Figure 3*) :

- Une surexpression des récepteurs à la surface de la cellule.
Une cellule normale exprime à sa surface 40 000 à 100 000 récepteurs alors que chez une cellule tumorale, ce nombre peut atteindre plusieurs millions suite à une augmentation de la transcription du gène de l'EGFR (proto-oncogène) (Slimane K *et al*, 2003 ; Penault-Llorca F, 2003 ; Goldstein NS, Armin M, 2001).
- Une mutation génétique des récepteurs qui déclenche son activation permanente même en l'absence de ligands. Le mutant le plus fréquent de l'EGFR est l'EGFRvIII qui a perdu son domaine de liaison extracellulaire d'où l'activation permanente de l'EGFR (Slimane K *et al*, 2003 ; Penault-Llorca F, 2003 ; Moscatello DK *et al*, 1998).
- Une surproduction autocrine des ligands activateurs du récepteur, l'EGF ou le TGF- α (Slimane K *et al*, 2003 ; Penault-Llorca F, 2003).

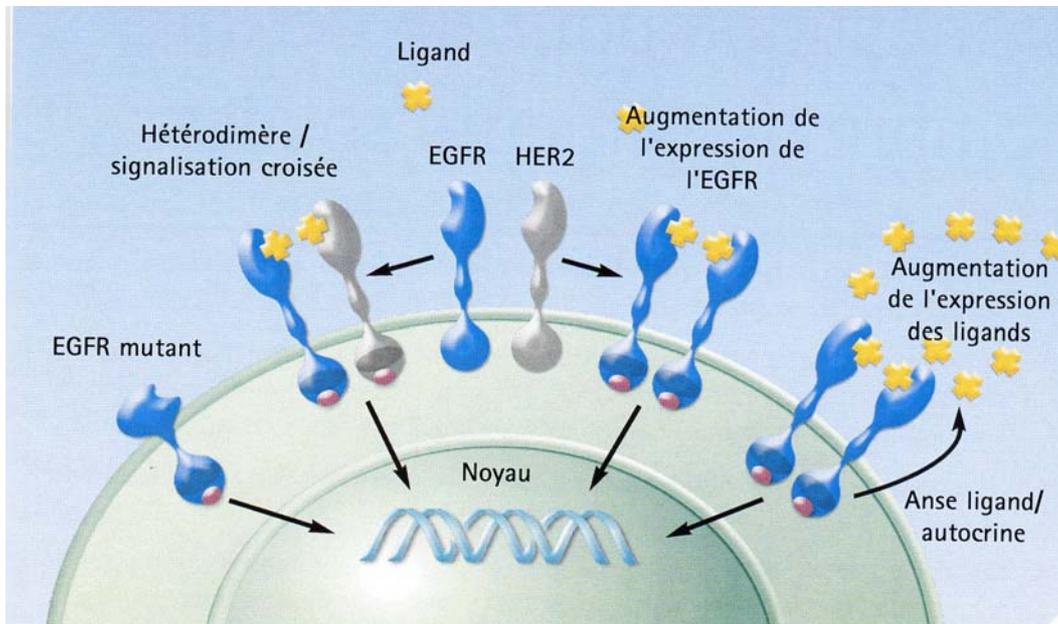


Figure 3 : multiples mécanismes d'augmentation de l'activation de l'EGFR (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005)

2.4. Effets de l'EGFR sur l'apoptose et la prolifération cellulaire

L'activation de l'EGFR a un effet anti-apoptotique qui permet la prolifération cellulaire et donc le développement des tissus sains, mais aussi la croissance tumorale (Slimane K *et al*, 2003 ; Gibson S *et al*, 1999).

2.5. Effets de l'EGFR sur la différenciation cellulaire

L'EGFR est également indispensable à la différenciation cellulaire. Mais la surexpression de l'EGFR ou sa mutation inhibent cette différenciation (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005).

2.6. Effets de l'EGFR sur la mobilité cellulaire et les métastases

Le développement des tissus dépend de la mobilité des cellules épithéliales. L'activation de l'EGFR est un élément primordial dans cette mobilité cellulaire.

L'EGF et le TGF- α stimulent la mobilité cellulaire et augmentent le pouvoir d'invasion des cellules tumorales mais ils modulent également l'expression des métalloprotéines matricielles, associées à la formation de métastases (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005).

2.7. Effets de l'EGFR sur l'angiogenèse

Les nutriments et l'oxygène, indispensables à une bonne croissance tumorale, sont apportés à la tumeur par le sang.

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins, appelée angiogenèse ou néo-vascularisation, est donc essentielle pour garantir une expansion tumorale correcte.

Il a été démontré que l'EGF et le TGF- α induisent l'expression du VEGF – responsable de l'angiogenèse - via l'activation de l'EGFR.

D'autre part, des études ont démontré que le blocage de l'EGFR par un anticorps monoclonal entraîne une diminution des médiateurs proangiogéniques tels que le VEGF, l'interleukine IL-8 et le FGF ce qui aboutit à une réduction des microvaisseaux et des métastases (Tabernero J, 2007).

2.8. Quantification, valeur pronostique ?

Une méta-analyse réalisée entre 1985 et 2000 par Nicholson *et al* (Nicholson RI *et al*, 2001) a montré qu'une importante expression de l'EGFR était un puissant indice de survie dans les cancers de la tête et du cou, de l'ovaire, du col utérin, de la vessie et de l'œsophage. Sa signification pronostic pour la survie était moindre pour les cancers de l'estomac, du sein, de l'endomètre et le cancer colorectal.

Cependant, la corrélation entre l'expression de l'EGFR et le pronostic n'est pas encore complètement élucidée. En effet, les techniques utilisées – immunohistochimie, Western Blot, ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay), FACS (Fluorescence-Activated Cell Sorting) et tests de liaison des ligands - l'hétérogénéité des populations évaluées (stades variables, tumeurs, métastases...) et des types tumoraux rendent difficile une étude comparative des résultats.

Même si la valeur pronostique de l'EGFR dans les cancers colorectaux reste à démontrer, son importance dans la tumorigenèse et la progression tumorale en fait une cible thérapeutique de choix (Nicholson RI *et al*, 2001; Penaumt-Llorca F, 2003).

2.9. Les thérapies ciblées anti-EGFR

Par son rôle important dans la carcinogenèse de nombreux organes, ses effets sur la croissance cellulaire, sur l'apoptose, la différenciation, la mobilité cellulaire, ainsi que sur l'angiogenèse, l'EGFR se présente comme une cible thérapeutique potentielle.

Ces thérapies « ciblées » présentent l'avantage d'inhiber de manière spécifique un récepteur en particulier, ce qui évite les effets indésirables liés aux chimiothérapies anticancéreuses utilisées actuellement qui visent à détruire toutes les cellules en voie de multiplication. Cette spécificité d'action permet de conjuguer efficacité thérapeutique et tolérance au traitement.

Les traitements traditionnels cytotoxiques n'interagissant pas avec le mécanisme d'action des inhibiteurs de l'EGFR, l'association de ces deux thérapies est possible et permet de potentialiser leur efficacité sans majorer les effets secondaires.

Un certain nombre de stratégies thérapeutiques ciblant l'EGFR ont été développées (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005) (Figure 4) :

- Les anticorps monoclonaux anti-EGFR qui se lient au domaine extracellulaire du récepteur à l'EGF et empêchent ainsi la fixation du ligand et donc la transduction du signal.
- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase qui se lient au domaine intracellulaire du récepteur à l'EGF bloquant ainsi la transduction du signal.
- Les oligonucléotides antisens qui empêchent la transcription et donc la traduction des ARNm codant pour le récepteur. La production de l'EGFR est donc bloquée.
- Les vaccins thérapeutiques qui induisent une production d'anticorps se liant à l'EGFR. Il s'agit alors d'une réponse immunitaire contre la tumeur de la part de l'hôte.
- Le couplage d'une toxine à l'EGF qui se lie à l'EGFR et entraîne la destruction de toute cellule exprimant le récepteur.

Je développerai exclusivement les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de la tyrosine kinase qui sont les outils thérapeutiques les plus étudiés.

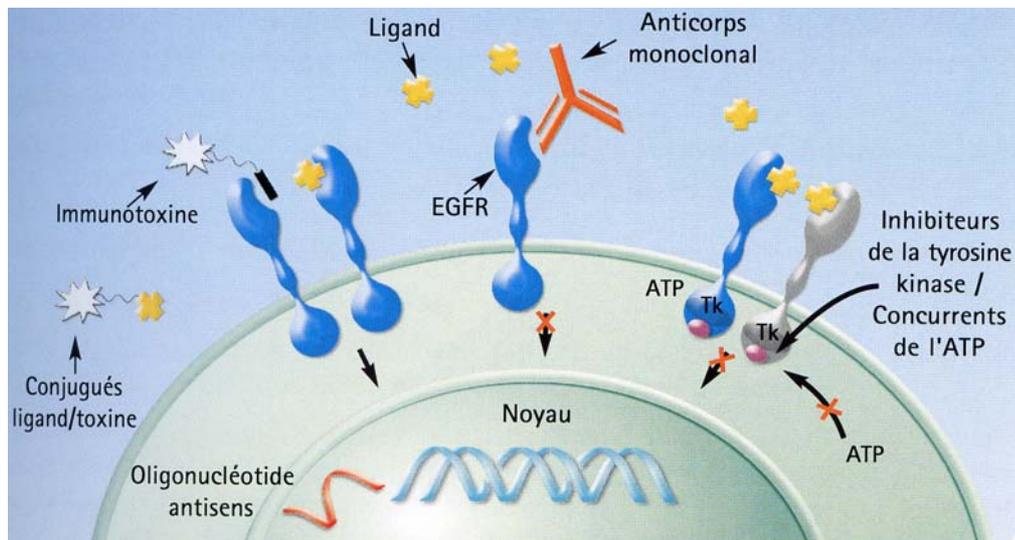


Figure 4 : les différentes méthodes d'inhibition de l'EGFR (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005)

2.9.1. Les anticorps monoclonaux

2.9.1.1. Mode d'action des anticorps monoclonaux anti-EGFR

Les anticorps monoclonaux se lient au domaine extracellulaire de l'EGFR prévenant ainsi la liaison du ligand, l'activation du récepteur et induisant l'intériorisation du complexe. Le signal de transduction via le site tyrosine kinase par les voies ras/MAPK et PI3K/AKT est bloqué empêchant par conséquent phosphorylation et autres protéines aboutissant au signal.

L'affinité qu'ils ont pour l'EGFR est très forte, supérieure ou égale à celle de l'EGF ou du TGF- α .

Ils augmentent l'activité antitumorale de certains cytotoxiques comme le cisplatine, le carboplatine, la doxorubicine, le paclitaxel, l'irinotecan, le fluorouracile (Slimane K *et al*, 2003 ; Harding J, Burtneess B, 2005).

2.9.1.2. Le cetuximab ou C225 (ERBITUX®)

2.9.1.2.1. Structure

Le cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 composé de deux chaînes lourdes polypeptidiques identiques de 449 acides aminés chacune et de deux chaînes légères polypeptidiques identiques de 214 acides aminés chacune.

Des liaisons covalentes (ponts disulfures) et non covalentes maintiennent ces quatre chaînes. Son poids moléculaire est de 154 kDa (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005).

2.9.1.2.2. Propriétés physico-chimiques

Le cetuximab est formulé à la concentration de 2 mg/ml dans un tampon de 10 mmol/l de phosphate de sodium et 145 mmol/l de chlorure de sodium à pH=7,2.

La solution est claire à légèrement opalescente et peut contenir des particules.

Erbix® se conserve 24 mois entre 2°C et 8°C et ne doit pas être congelé. Hors conditions réfrigérées, la conservation du produit ne doit pas dépasser 72 heures entre 8°C et 25°C.

Etant donné qu'il s'agit d'un produit stérile qui ne contient pas d'agents conservateurs antimicrobiens ou bactériostatiques, une utilisation immédiate après ouverture est recommandée.

Il n'est pas nécessaire de protéger Erbitux® de la lumière (Erbitux® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005).

2.9.1.2.3. Mode d'action, conséquences de l'inhibition de l'EGFR

Le cetuximab se lie à l'EGFR de manière spécifique avec une affinité 5 à 10 fois supérieure à celle de ses ligands endogènes ce qui empêche leur liaison avec le récepteur.

Le récepteur est donc bloqué ainsi que l'activation de la tyrosine kinase et de la transduction du signal en aval.

D'autre part, la liaison du cetuximab à l'EGFR provoque une internalisation du complexe anticorps-récepteur avec un effet de *down regulation* des récepteurs de surface et une diminution de la transduction du signal.

La cascade de signalisation cellulaire est donc inhibée (Erbitux® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005 ; Harding J, Burtness B, 2005) (*Figure 5*).

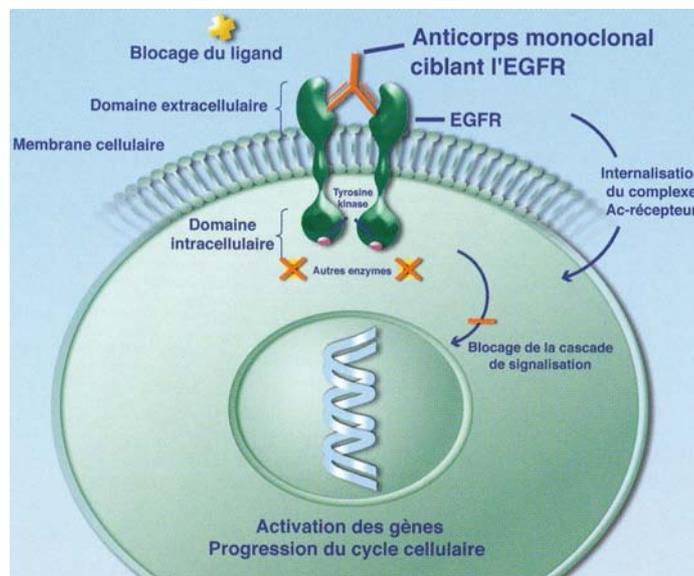


Figure 5 : inhibition de l'EGFR par Erbitux® (Erbitux® (cetuximab). Du concept à la thérapeutique. Merck 2005)

Les conséquences du blocage de la cascade de signalisation sont donc une réduction de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse tumorale, de la mobilité et de l'invasion cellulaires ainsi qu'une favorisation de l'apoptose (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmaceutique. Merck oncology 2005 ; Harding J, Burtneß B, 2005) (Figure 6).

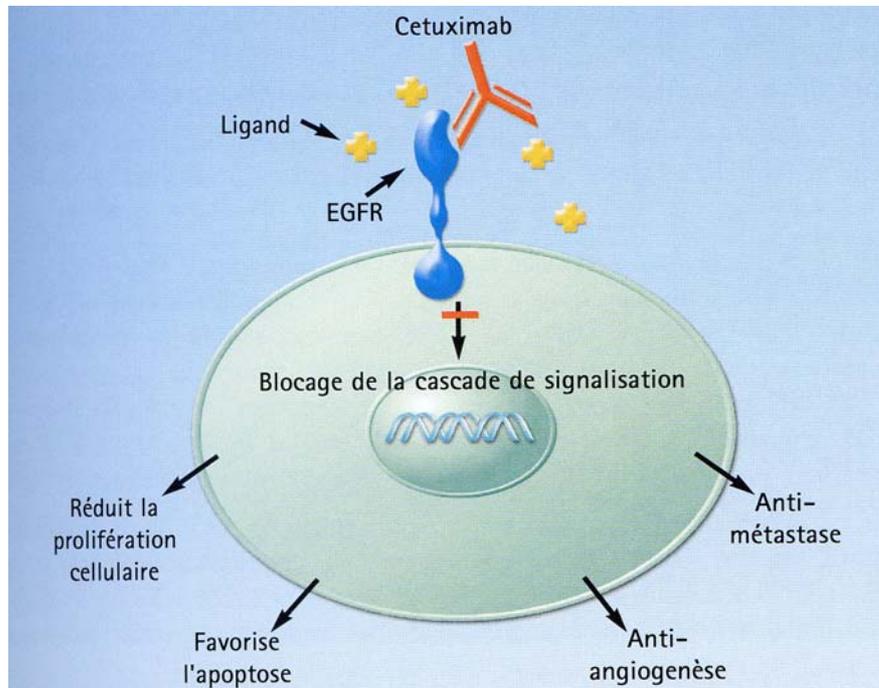


Figure 6 : activités antitumorales du cetuximab (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmaceutique. Merck oncology 2005)

Cependant, les études CRYSTAL (E. Van Cutsem *et al*, 2008) et OPUS (C.Bokemeyer *et al*, 2008) présentées à l'ASCO 2008 montrent que les mutations de KRAS (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologue) présentes dans 30 à 50% des cancers colorectaux métastatiques, codant pour la protéine Ras impliquée dans la voie de signalisation Ras/MAP kinase sont un facteur prédictif de réponse au cetuximab. En effet, cette mutation activatrice de la protéine Ras responsable d'une activation acquise des voies de signalisation intracellulaire est indépendante de la fixation d'un ligand au récepteur à l'EGF. Malgré la liaison du cetuximab à l'EGFR, la voie des Ras/MAP kinase n'est pas inhibée et les processus de prolifération cellulaire, de résistance à l'apoptose et d'angiogenèse tumorale ne sont pas bloqués.

2.9.1.2.4. Pharmacocinétique clinique

D'après des études de phase I et de phase II menées auprès de 906 patients atteints de tumeurs exprimant l'EGFR, le maximum des concentrations sériques d'Erbix® est atteint 1 à 2 heures après la fin de la perfusion. Le temps de demi-vie est compris entre 70 et 100 heures - ce qui permet une administration hebdomadaire – et la clairance plasmatique est de 0,02 l/h/m² aux doses supérieures à 200 mg/m² (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005).

Par ailleurs, aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été démontrée entre Erbix® et irinotecan. D'après différentes études et les données tirées du programme d'étude Erbix®, il n'existe aucun retentissement pharmacocinétique significatif avec le 5-FU, cisplatine, doxorubicine, gemcitabine, paclitaxel et docetaxel (Erbix® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005).

2.9.1.2.5. Efficacité clinique

Cinq études cliniques contrôlées randomisées et plusieurs études complémentaires ont évalué l'efficacité du cetuximab en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie. Quatre de ces études confirment le caractère prédictif du statut du gène KRAS. J'ai choisi de décrire l'étude BOND (Cunningham D *et al*, 2004) qui est l'un des essais composant le dossier d'enregistrement de l'association Erbix® + irinotecan et l'étude CRYSTAL (Van Cutsem E. *et al*, 2008) qui est l'un des essais présentant l'importance du statut du gène KRAS lors d'un traitement par cetuximab.

2.9.1.2.5.1. Etude BOND (Bowel Oncology aNtiboDy)

L'étude BOND (Cunningham D *et al*, 2004) démontra l'intérêt de l'association cetuximab plus irinotecan dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques exprimant l'EGFR après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotecan.

Il s'agit d'un essai pivot, randomisé, ouvert de phase II, multicentrique mené auprès de 329 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (stade IV) exprimant l'EGFR, confirmé histologiquement et réfractaire à un traitement à base d'irinotecan.

Dans ce travail, 218 patients ont été traités par l'association Erbitux® + irinotecan (bras A) et 111 ont reçu Erbitux® en monothérapie (bras B) selon une randomisation de type 2 : 1 (*Figure 7*).

Tous les patients, qu'ils soient du bras A ou du bras B, ont reçu le cetuximab à la posologie recommandée par le RCP : 400 mg/m² lors de la première perfusion puis 250 mg/m² les semaines suivantes.

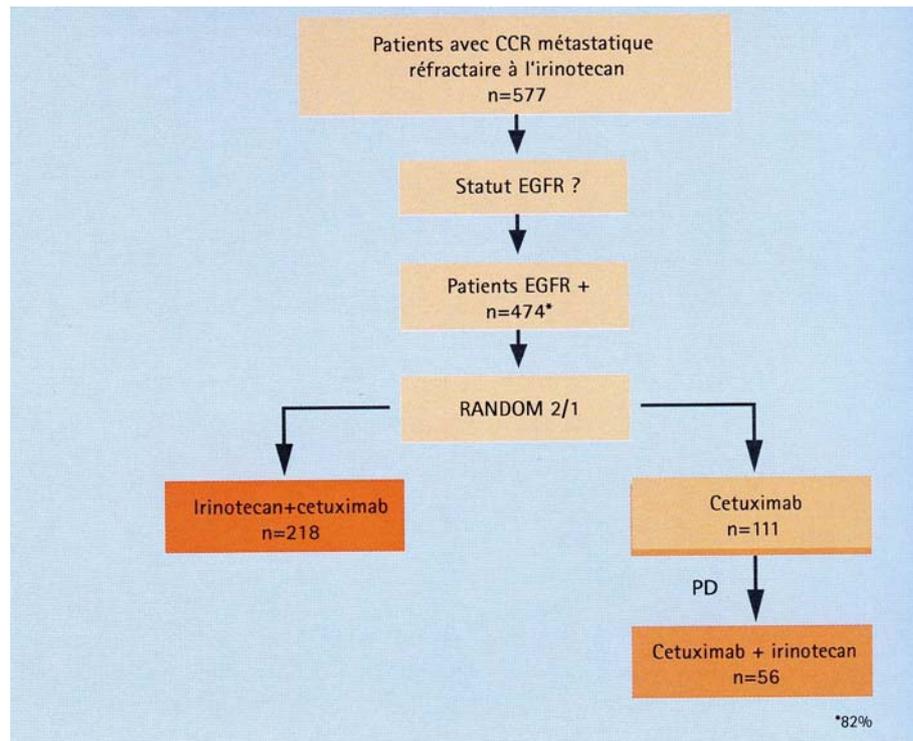


Figure 7 : Design de l'étude BOND (Erbitux® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005)

Le critère de jugement principal est le taux de réponse objective. Les critères secondaires sont la survie sans progression (SSP), la durée de réponse, la survie globale et la tolérance. Les résultats de l'étude sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4: résultats de l'étude BOND

	Erbitux® + irinotecan n = 218	Erbitux® n = 111	p
Taux de réponses objectives % (IC 95 %)	22,9 (17,5-29,1)	10,8 (5,7-18,1)	0,007
Survie sans progression SSP médiane (mois)	4,1 (2,8-4,3)	1,5 (1,4-2,0)	<0,001
Taux de contrôle de la maladie (RC + RP + MS) (%)	55,5 (48,6-62,2)	32,4 (23,9-42,0)	<0,001
% de patients sans progression à			
3 mois	54	28	
6 mois	30	8	
9 mois	12	2	
Survie globale Survie globale médiane (mois)	8,6 (7,6-9,6)	6,9 (5,6-9,1)	0,48
% de patients vivant à			
3 mois	84	82	
6 mois	66	58	
9 mois	46	42	
12 mois	29	32	

RC = réponse complète

RP = réponse partielle

MS = maladie stabilisée

Cette étude démontre donc l'efficacité de l'association Erbitux® + irinotecan dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques chez des patients ayant progressé après une chimiothérapie à base d'irinotecan.

D'autre part, l'association du cetuximab à des protocoles contenant du 5-fluorouracile et de l'irinotecan (Folprecht G *et al*, 2006), de l'oxaliplatine (Tabernero J *et al*, 2007), de la capecitabine et de l'oxaliplatine (Souglakos J *et al*, 2007) ou du bevacizumab et de l'irinotecan (Saltz LB *et al*, 2007) est étudiée.

2.9.1.2.5.2. Etude CRYSTAL (Cetuximab combined with iRinotecan in first line therapy for metaSTatic colorectAL cancer)

L'étude CRYSTAL (Van Cutsem E. *et al*, 2008) est un essai randomisé de phase III évaluant l'influence de la mutation KRAS chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et recevant la chimiothérapie FOLFIRI avec ou sans cetuximab, en première ligne de traitement.

La détermination des mutations constitutives des codons 12 et 13 du gène KRAS a été effectuée par une réaction en chaîne de la polymérase (PCR) allèle-spécifique.

Dans cette étude, 599 patients ont reçu l'association cetuximab plus FOLFIRI et 599 ont reçu la chimiothérapie FOLFIRI seule. Sur l'ensemble des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 64 % des patients présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5: résultats de l'étude CRYSTAL

	Population totale		Population avec gène KRAS de type sauvage	
	Cetuximab plus FOLFIRI n = 599	FOLFIRI n = 599	Cetuximab plus FOLFIRI n = 172	FOLFIRI n = 176
Taux de réponses objectives % (IC 95%) Valeur de p	46,9 (42,1 ; 51,0)	38,7 (34,8 ; 42,8)	59,3 (51,6 ; 66,7)	43,2 (35,8 ; 50,9)
	0,0038	0,0038	0,0025	0,0025
Survie sans progression à 1 an (%)			43	25
Survie globale (mois)			24,9	21,0

Cette étude démontre que le statut du gène KRAS devient un élément incontournable dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et recevant en première ligne de traitement l'association cetuximab plus FOLFIRI. Les résultats sont clairs : les patients avec le gène KRAS de type sauvage obtiennent des meilleures réponses au traitement par cetuximab que les patients recevant le même traitement mais avec un gène KRAS muté.

2.9.1.2.6. Indications

D'après les données de l'EMA

(<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-fr.pdf>), le cetuximab « est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur de croissance épidermique (EGFR) :

- En association avec une chimiothérapie.
- En monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan. »

Par ailleurs, le cetuximab est également indiqué en association avec la radiothérapie dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-fr.pdf>).

2.9.1.2.7. Posologie, mode d'administration

La dose initiale recommandée est 400 mg/m² de surface corporelle administrée sur une durée de 120 minutes.

Cette injection sera suivie de perfusions hebdomadaires de 250 mg/m² pendant 60 minutes.

L'administration se fait donc une fois par semaine par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe à perfusion, d'un goutte-à-goutte ou d'une seringue électrique.

Le traitement par cetuximab est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-fr.pdf>).

2.9.1.2.8. Précautions d'emploi, règles d'utilisation

Avant chaque perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde.

Une surveillance étroite du patient est nécessaire pendant la perfusion et pendant l'heure qui suit l'administration.

La chimiothérapie utilisée en association doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion d'Erbitux®. La posologie des cytotoxiques est déterminée selon les Résumés des Caractéristiques des Produits.

La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative

(<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-fr.pdf>).

Il est recommandé de déterminer le statut de mutation du gène KRAS par une méthode d'analyse validée (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-fr.pdf>).

2.9.1.2.9. Effets indésirables, tolérance

Les principaux effets indésirables relatés lors de l'étude CRYSTAL (Van Cutsem *E. et al*, 2008) sont résumés dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Effets indésirables des grades 3 et 4 rapportés chez les patients traités par Erbitux® + FOLFIRI ou traités par FOLFIRI seul

Effets indésirables de grade 3 et 4 (%)	KRAS type sauvage	
	FOLFIRI (n = 176)	ERBITUX® + FOLFIRI (n = 173)
Tous	50,6	78,0
Neutropénie	16,5	25,4
Neutropénie fébrile	0,6	0,6
Diarrhées	9,1	17,3
Asthénie	4,5	2,3
Rash acnéiforme	0	16,2
Vomissements	2,8	4,6
Réactions liées à la perfusion	0	1,7

Les événements indésirables rapportés chez les patients traités par l'association Erbitux® + FOLFIRI sont :

- Soit des effets indésirables propres à l'Erbitux® (réactions d'hypersensibilité et réactions cutanées).
- Soit des effets indésirables attendus avec FOLFIRI (diarrhée, nausée, vomissement, neutropénie).

Les effets indésirables survenus lors de l'association Erbitux® + FOLFIRI sont comparables à ceux rencontrés lors de la chimiothérapie FOLFIRI. Erbitux® ne majore donc pas la toxicité induite par FOLFIRI.

En résumé, les évènements indésirables propres à Erbitux® découlent de la nature du produit (anticorps monoclonal) et de son mode d'action (inhibiteur de l'EGFR) :

- Réactions d'hypersensibilité (fièvre, frissons, dyspnée...) : la nature immunologique du produit déclenche ces réactions inévitables mais réversibles à l'arrêt du traitement. Il est donc essentiel de surveiller les patients au cours de la perfusion et de les prémédiquer avec un antihistaminique.
- Réactions cutanées : un des rôles de l'EGFR est de maintenir l'intégrité cutanée. Il est donc évident que son blocage déclenche des réactions à ce niveau. Il a été montré que la réponse et la survie des patients sont corrélées à la sévérité des réactions (Van Cutsem E. *et al*, 2008 ; Saltz L *et al*, 2003).

2.9.1.2.10. Conditions de délivrance et de prescription

Erbitux® est un médicament de liste I réservé à l'usage hospitalier. Sa prescription est donc réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-fr.pdf>).

2.9.1.2.11. Les différentes voies de recherche

Des essais étudient l'intérêt de l'association du cetuximab à d'autres thérapeutiques utilisées dans le cancer colorectal :

- L'étude de phase III OPUS (Bokemeyer C. *et al*, 2008) étudie le statut du gène KRAS et l'efficacité en première ligne de traitement de l'association FOLFOX /cetuximab face au FOLFOX seul chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Les résultats montrent les bénéfices de l'association du cetuximab à la chimiothérapie FOLFOX chez des patients avec le gène KRAS de type sauvage.
- L'étude de phase II CECOG (Ciuleanu TE *et al*, 2008) évalue la combinaison FOLFOX-6 + cetuximab et FOLFIRI + cetuximab en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Les résultats présentés à l'ASCO 2008 montraient des taux de réponse de 43% pour l'association FOLFOX-6/cetuximab et de 45% pour la combinaison FOLFIRI/cetuximab.

- Un essai de phase II (Souglakos J *et al*, 2007) évalue l'association CApecitabine/OXaliplatine (CAPOX) plus cetuximab chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui a progressé sous oxaliplatine. L'étude annonce un taux médian avant progression de la maladie de 3 mois et un taux de survie de 10,7 mois.
- Un essai randomisé d'un groupe allemand (Heinemann V *et al*, 2008) a comparé l'association cetuximab/capecitabine/irinotecan à la combinaison cetuximab/capecitabine/oxaliplatine en première ligne de traitement chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Les résultats indiquent que ces deux associations ont démontré leur efficacité et sont bien tolérées.
- Les résultats préliminaires d'un essai de phase II étudiant l'association oxaliplatine, capecitabine, bevacizumab et cetuximab dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques ont été présentés à l'ASCO 2008 (Bendell JC *et al*, 2008). On remarque que les taux de réponse ne sont pas améliorés par rapport à la capecitabine, l'oxaliplatine et le bevacizumab utilisés seuls. Au contraire, la toxicité est augmentée. Des résultats complémentaires sont attendus.
- Une étude de phase II évalue l'efficacité du cetuximab seul chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique avec des récepteurs à l'EGF indétectables (Wierzbicki R *et al*, 2008). Les résultats préliminaires indiquent que le cetuximab en monothérapie a une activité comparable dans des tumeurs exprimant ou non l'EGFR. Ceci remet donc en question l'intérêt de l'immunohistochimie dans l'identification des tumeurs pouvant être traitées par thérapie anti-EGFR.
- Une étude de phase III évalue l'association FOLFOX-4 versus FOLFOX-4 plus cetuximab chez des patients porteurs d'un cancer du côlon de stade III complètement réséqué. Il s'agit d'une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique qui s'achèvera en 2011 (http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm).
- Une étude en cours (Gravalos C *et al*, 2008) semble montrer l'intérêt de l'association cetuximab/capecitabine.

Les recherches sont donc loin d'être terminées. Le cetuximab, seul ou associé à d'autres thérapeutiques, a un bel avenir devant lui.

Le statut du gène KRAS devient un élément incontournable dans l'élaboration d'un traitement par cetuximab. Les essais cliniques incluent désormais la détermination du statut de ce gène, à savoir type sauvage ou type muté.

2.9.1.3. Le Panitumumab (Vectibix®)

Le panitumumab, anticorps monoclonal IgG2 entièrement humain dirigé contre l'EGFR, a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen le 3 décembre 2007 dans le cadre d'une monothérapie pour le traitement des patients atteints de cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR et présentant le gène KRAS non muté (type sauvage), après échec des protocoles de chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, oxaliplatine et irinotécan (Résumé des Caractéristiques du Produit Vectibix®).

En effet, un essai multicentrique, randomisé, contrôlé de phase III (Van Cutsem E *et al*, 2007) a démontré l'intérêt du panitumumab dans cette indication. Cette étude internationale a été réalisée chez 463 patients qui ont été randomisés 1 : 1 pour recevoir soit Vectibix® à la dose de 6 mg/kg une fois toutes les deux semaines plus des soins palliatifs (SP) (hors chimiothérapie) soit des soins palliatifs seuls (*Figure 8*).

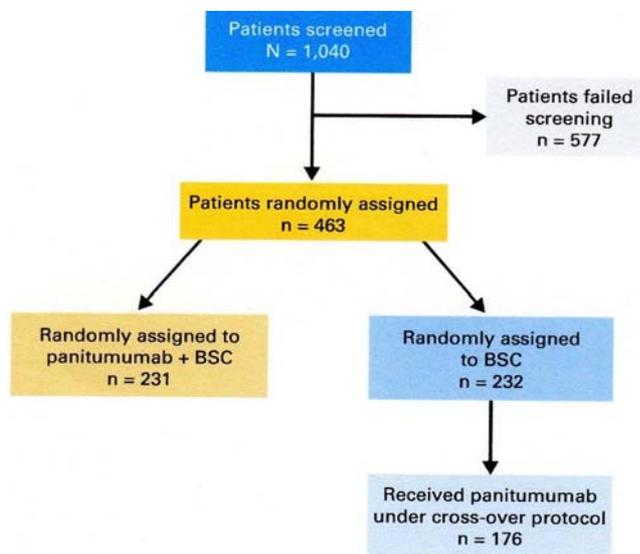


Figure 8 : design de l'étude de Van Cutsem *et al.* (Van Cutsem E *et al*, 2007)

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Le critère principal était la survie sans progression. Le taux de progression de la maladie a diminué de 46 % chez les patients traités par Vectibix® par rapport aux patients traités par SP. A la semaine 8, le taux de survie sans progression était de 49 % chez les patients traités par panitumumab contre 30 % chez les patients traités par SP.

La durée médiane de survie sans progression était de 8 semaines pour les patients recevant le panitumumab contre 7,3 semaines chez les patients traités par SP.

Après douze mois de suivi, 10 % des patients ayant reçu le panitumumab ont présenté une réponse objective confirmée alors qu'aucun des patients traités par SP n'a présenté de réponse objective.

Enfin, 27 % des patients traités par panitumumab et 10 % des patients recevant SP ont présenté une maladie stationnaire.

Une analyse rétrospective (Amado *et al*, 2008) (Figure 9) a évalué la relation entre la mutation KRAS présentée dans le tissu tumoral conservé dans de la paraffine et le résultat clinique. Un kit de recherche mutation KRAS utilisant la PCR identifie les sept mutations les plus fréquentes des codons 12 et 13.

Dans cette étude, 184 patients des 427 patients évaluables pour le statut KRAS présentaient des mutations.

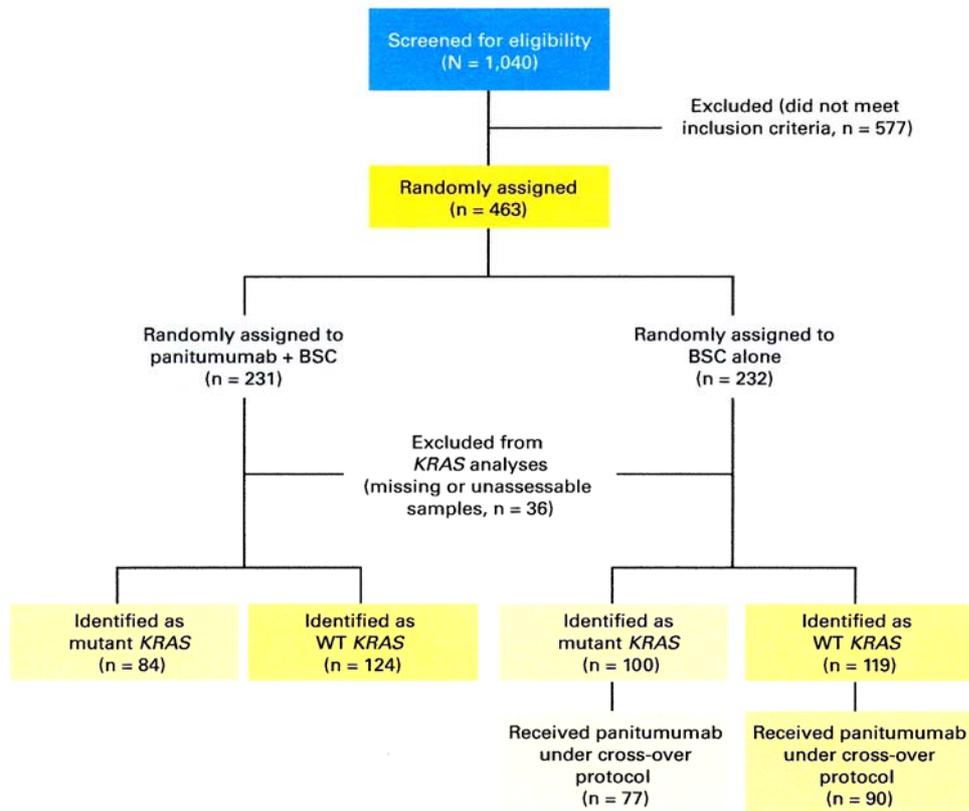


Figure 9 : design de l’analyse rétrospective (Amado *et al*, 2008)

Les résultats de l’étude sont résumés dans le tableau 7.

Tableau 7: résultats de l’étude rétrospective

	KRAS muté		KRAS non muté	
	Vectibix® + SP	SP seuls	Vectibix® + SP	SP seuls
Survie sans progression à la semaine 8 (en %)	21,4	28	59,7	21,0
Taux de réponse (en %)	0	0	17	0
Taux de stabilisation de la maladie (en %)	12	8	34	12

Ces résultats indiquent que le statut KRAS doit être considéré lors de la sélection des patients atteints de cancer colorectal métastatique devant recevoir ce traitement.

Le panitumumab agit selon le même mécanisme d'action que le cetuximab. Les principales différences entre ces deux anticorps monoclonaux sont :

- Le cetuximab est une IgG1 alors que le panitumumab est une IgG2.
- Le cetuximab est un anticorps chimérique humain/souris alors que le panitumumab est entièrement humain.

Vectibix® doit être administré une fois toutes les deux semaines à la dose de 6 mg/kg de poids corporel pendant 60 minutes. Une durée de perfusion de 90 minutes est recommandée pour des doses supérieures à 1000 mg.

Les principaux effets indésirables – d'incidence supérieure ou égale à 1/10 - liés à l'administration de ce produit sont des affections de la peau et du tissu sous-cutané, des affections gastro-intestinales, des troubles généraux et des anomalies au site d'administration.

2.9.1.4. Les autres anticorps monoclonaux anti – EGFR en développement dans le traitement du cancer colorectal métastatique

2.9.1.4.1. EMD 72000 : le matuzumab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal IgG1 humanisé dirigé contre l'EGFR en essai de phase I (Ponz-Sarvisé M *et al*, 2007).

2.9.1.4.2. IMC-11F8

Il s'agit d'un anticorps monoclonal recombiné humain IgG1.

Des études précliniques ont démontré l'activité de IMC-11F8 seul et en association avec irinotecan et oxaliplatine.

En phase I, cet anticorps monoclonal a été bien toléré.

Les résultats préliminaires d'une étude de phase II montrent que l'association d'IMC-11F8 avec FOLFOX-6 chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique est bien tolérée et a une activité antitumorale significative (Tabernero J *et al*, 2008).

2.9.2. Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase

2.9.2.1. Mode d'action des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase

Il s'agit de petites molécules qui, après pénétration dans la cellule, se lient à la poche ATP du domaine intracellulaire de l'EGFR ce qui bloque l'activité de phosphorylation. Les voies de signalisation intracellulaire, contrôlées par les récepteurs à l'EGF, sont ainsi inhibées (L'Allemain G, 2003 ; Harari PM, 2004 ; Vignot S *et al*, 2006). Il existe des inhibiteurs irréversibles et des inhibiteurs réversibles dont le développement est plus avancé (Vignot S *et al*, 2006).

Près d'une centaine de tyrosines kinases cellulaires peuvent être ciblées de cette manière, la spécificité n'est donc pas absolue (Vignot S *et al*, 2006).

On ne sait pas encore si leur action est exclusivement due à l'inhibition du domaine tyrosine kinase ou s'il existe une relation avec le processus d'internalisation et de dégradation du récepteur (Vignot S *et al*, 2006).

Ces molécules sont administrables par voie orale.

2.9.2.2. Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase en développement

Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase en essai clinique dans les cancers colorectaux métastatiques sont résumés dans le tableau 8 (Jeffrey A *et al*, 2006 ; Mross K *et al*, 2008 ; Folprecht G *et al*, 2008 ; Lang I *et al*, 2008).

Tableau 8 : les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase ciblant l'EGFR en développement dans les cancers colorectaux

Molécule	Cible	Laboratoire	Statut
Erlotinib	EGFR	Genentech/Roche	Phase II
Vandetanib	VEGFR/EGFR/RET tyrosine kinases	AstraZeneca	Phase I
EKB-569	EGFR	Wyeth-Ayerst	Phase I
AZD6244	MEK1/2	AstraZeneca	Phase II

3. Thérapies ciblées anti-VEGF/VEGFR

3.1. Rôle essentiel de l'angiogenèse tumorale

3.1.1. Angiogenèse physiologique

Chaque cellule, normale ou tumorale, a besoin de nutriments et d'oxygène apportés par les vaisseaux sanguins pour survivre et se développer. Ces vaisseaux vont se développer et se différencier en artères, capillaires et veines qui constituent un réseau vasculaire nécessaire à la diffusion adéquate de ces éléments à chaque cellule située à proximité d'un vaisseau.

La formation d'un système vasculaire commence par la vasculogenèse, processus qui donne naissance à un réseau primitif de structures vasculaires par différenciation des cellules endothéliales in situ à partir de précurseurs mésenchymateux, les angioblastes. La vascularisation de certains organes est effectuée par la vasculogenèse – les poumons – alors que d'autres – le système nerveux central – sont vascularisés par l'angiogenèse (Pepper MS, 2000).

L'angiogenèse se définit par la formation de nouveaux vaisseaux capillaires sanguins à partir des cellules endothéliales de vaisseaux préexistants. Il s'agit d'un processus biologique complexe qui conduit à l'établissement de microvaisseaux ou néovascularisation.

Les vaisseaux sanguins ont la structure d'un tube avec une lumière centrale, tapissé d'une couche de cellules endothéliales entourées d'une membrane basale. Suite à un besoin local, la fixation d'un facteur de croissance à son récepteur de surface cellulaire endothéliale entraîne un signal responsable de la formation d'un nouveau vaisseau sanguin. Des protéases sont alors libérées par la cellule et dégradent la membrane basale du vaisseau préexistant, ce qui lui permet de migrer, de proliférer dans la matrice interstitielle et de générer une formation tubale, une élongation, un remodelage puis une maturation du nouveau vaisseau (Bergsland EK, 2004).

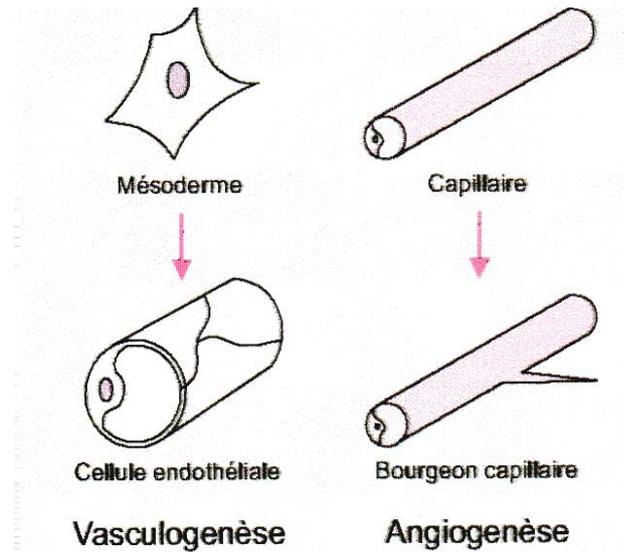


Figure 10 : vasculogénèse et angiogénèse (Pepper MS, 2000)

L'angiogénèse est essentielle à la croissance des vaisseaux sanguins et au développement lors de l'embryogénèse alors que son rôle est plus restreint chez l'adulte où ce phénomène n'intervient qu'au moment du cycle menstruel ou lors de la cicatrisation des plaies. Il s'agit d'un processus latent car moins de 0,01% des cellules endothéliales sont actives durant la vie adulte (Folkman J, 2002).

Ce processus est identifié dans certaines maladies comme le cancer, l'athérosclérose, la polyarthrite rhumatoïde... (Shibuya M, 2008)

L'angiogénèse résulte d'un équilibre entre les molécules chargées de son induction et d'autres responsables de son inhibition. C'est un phénomène très contrôlé qui s'adapte aux besoins locaux cellulaires. Le régulateur principal de ce processus est le Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF. (Figure 11) Mais d'autres facteurs comme l'Angiopoïétine 1, l'ephrin-B2 jouent également un rôle dans ce processus complexe (Folkman J, 2002 ; Shibuya M, 2008).

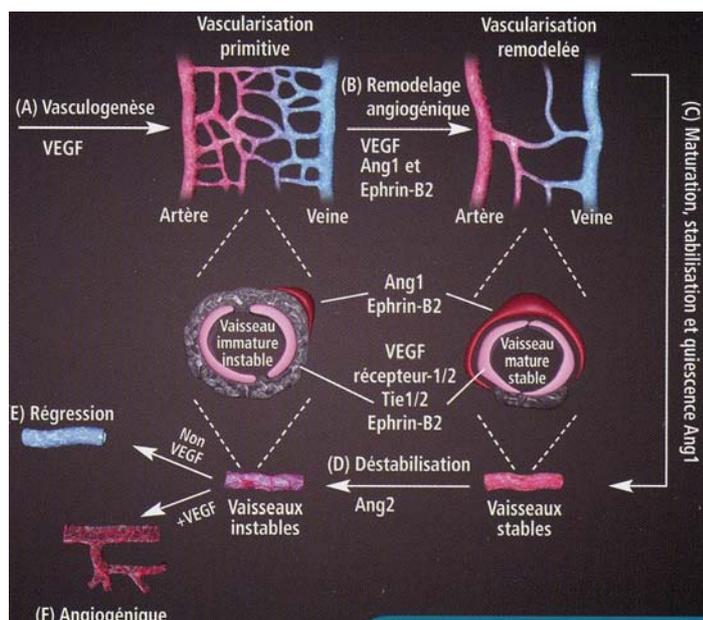


Figure 11 : rôle du VEGF dans l'angiogenèse (Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005)

Des études réalisées sur des embryons de souris démontrent la place incontournable du VEGF dans le développement de la vascularisation pendant l'embryogenèse. La suppression d'un seul des gènes du VEGF entraîne des anomalies vasculaires létales chez les fœtus. Une différenciation anormale des îlots sanguins, du bourgeonnement vasculaire, de la formation de la lumière vasculaire, des gros vaisseaux et de l'organisation spatiale des vaisseaux embryonnaires sont observés en cas d'anomalies du VEGF ou de son récepteur (Ferrara N *et al*, 1996).

3.1.2. Angiogenèse tumorale – le « switch angiogénique »

Comme un tissu sain, une tumeur a besoin de vaisseaux sanguins pour lui apporter l'oxygène et les nutriments - nécessaires à sa croissance et à sa survie – et pour éliminer les déchets (dioxyde de carbone, acidose...). En effet, une tumeur ne peut dépasser 1 à 2 mm de diamètre sans apport vasculaire. Dans ce cas, elle est en phase dormante, alimentée par diffusion passive. Le taux de prolifération des cellules tumorales est élevé mais est contrebalancé par une apoptose active. Pour se développer, elle doit établir son propre réseau sanguin et atteindre celui de l'hôte pour disposer des nutriments essentiels à sa croissance (Folkman J, 2002 ; Bergers G, Benjamin LE, 2002) (Figure 12).

Des expériences de transplantations tumorales dans la chambre antérieure de l'œil de lapin ou dans le vitré – organe avasculaire – ont montré l'importance de l'angiogenèse. En effet, à cet endroit, la tumeur est en phase dormante, mais si elle est déplacée au niveau de l'iris – zone très vascularisée – elle induit une néo-vascularisation et prolifère rapidement (Gimbrone MA *et al*, 1974).

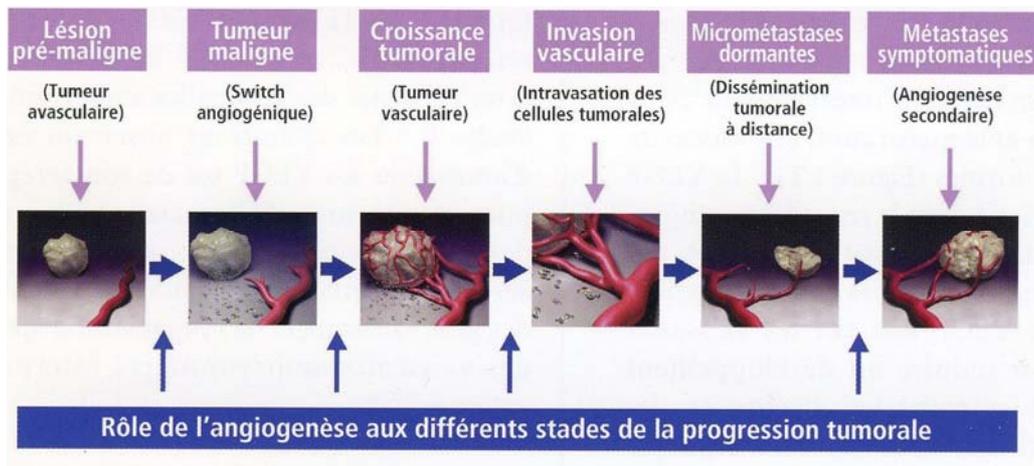


Figure 12 : Importance de l'angiogenèse durant tout le développement tumoral (Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005)

C'est alors qu'intervient l'étape la plus importante du phénomène d'angiogenèse tumorale : le « switch angiogénique ». L'angiogenèse résulte d'un équilibre très contrôlé entre activation et inhibition. Lorsqu'un déséquilibre apparaît – provoqué par exemple par une hypoxie – l'expression des facteurs pro-angiogéniques est stimulée alors que la production ou l'expression des facteurs anti-angiogéniques est inhibée (Bikfali A, 2006).

Pour la formation de petits vaisseaux, ce sont les cellules endothéliales et les péricytes qui jouent un rôle primordial. En ce qui concerne les gros vaisseaux, ce sont les cellules musculaires qui sont les acteurs principaux (Bikfali A, 2006).

L'hypoxie – via le facteur inductible par l'hypoxie HIF-1 α - joue un rôle primordial dans le déclenchement de l'angiogenèse. En situation de normoxie, l'enzyme prolyl – 4 hydroxylase (PHD) lie l'oxygène moléculaire et le fixe sur des résidus spécifiques de proline du HIF-1 α . L'HIF-1 α ainsi oxydé est alors complexé par les ubiquitines grâce à la protéine von Hippel-

Lindau (PHL) avant d'être dégradé par le protéasome. La dégradation d'HIF-1 α est donc augmentée quand le taux d'oxygène s'élève.

En situation d'hypoxie, l'hydroxylation est inhibée et le taux d'HIF-1 α augmente ce qui induit l'expression du VEGF et entraîne la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (Bikfali A, 2006).

Outre l'hypoxie, d'autres situations sont à l'origine de l'angiogenèse. C'est le cas d'une carence en nutriments tel que l'hypoglycémie ou la transformation oncogénique comme l'activation du gène ras qui stimule l'expression du VEGF (Bikfali A, 2006) ou l'inactivation du gène suppresseur de tumeurs p53.

En plus du VEGF – qui est l'acteur pro-angiogénique le plus étudié – d'autres facteurs interviennent dans la régulation positive du VEGF. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 9.

Des facteurs anti-angiogéniques inhibent la formation de nouveaux vaisseaux. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 10.

Tableau 9 : les stimulateurs de l'angiogenèse, d'après (Heinzman JM *et al*, 2008)

Facteurs pro-angiogéniques	Rôle dans l'angiogenèse
Vascular Endothelial Growth Factor / Vascular Permeability Factor (VEGF/VPF)	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Son expression est stimulée lors d'une hypoxie, d'une hypoglycémie ou d'une transformation oncogénique.
Basic Fibroblast Growth Factor (FGF/FGF-2)	Effet mitogène par chimiotactisme sur les cellules endothéliales, fibroblastiques et musculaires lisses des vaisseaux sanguins. Contribue à l'angiogenèse tumorale en médiant la production de VEGF.
Interleukin-8 (IL-8/CXCL8)	Interleukine qui régule l'angiogenèse en s'impliquant dans la survie des cellules endothéliales, en stimulant les métalloprotéinases matricielles et en augmentant la perméabilité endothéliale.
Epidermal Growth Factor (EGF)	Stimule par sa liaison à l'EGFR l'activité tyrosine kinase intracellulaire et entraîne donc une croissance tumorale, une prolifération et une différenciation cellulaire. Induit l'expression par les tumeurs de VEGF, IL-8, et FGF.
Fms-related tyrosine kinase (Flt-3 Ligand)	Facteur de stimulation hématopoïétique.
Platelet-derived Growth Factor (PDGF-AA, -AA/BB)	Agent mitogène qui active par sa liaison à son récepteur la prolifération des cellules.
Transforming Growth Factor (TGF- β 1,2,3)	Sécrété sous forme inactive latente, des protéases assurent son activation. In vivo, il stimule l'angiogenèse tumorale.

Tableau 10 : les inhibiteurs de l'angiogénèse (d'après Bikfalvi A, 2007)

Facteurs anti-angiogéniques	Rôle dans l'angiogénèse
Thrombospondines (TSP1)	Glycoprotéine qui inhibe l'angiogénèse par des effets directs sur la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales et par des effets indirects sur la mobilisation des cellules endothéliales (elle lie et active CD 36 à la surface des cellules endothéliales et inhibe l'activation de MMP9 ce qui empêche la mobilisation du VEGF de la cellule tumorale vers la cellule endothéliale).
Angiostatine	Fragment de plasmine de 56 kDa ayant une action essentiellement endothéliale. Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.
Endostatine	Fragment C-terminal du collagène type XVIII. Son mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.
Fragment hémopexine (PEX)	Extrémité C-terminal de la métalloprotéinase MMP2. Inhibe la dégradation de la matrice extracellulaire et la migration cellulaire.
Facteur plaquettaire 4 (PF4)	Polypeptide de 7 kDa qui inhibe la liaison du FGF2 et du VEGF à leurs récepteurs et empêche l'activation des récepteurs aux FGF en inhibant la liaison et la dimérisation du récepteur.
Interferon-gamma-inducible Protein 10 (IP-10)	Inhibe la croissance tumorale en régulant le chimiotactisme des lymphocytes T, des cellules NK et des monocytes.

Les vaisseaux sanguins issus de la néovascularisation tumorale diffèrent du réseau vasculaire normal (*Figure 13 et figure 14*) :

- L'organisation du réseau est chaotique.
- Les péricytes sont absents ou détachés.
- La membrane basale est absente ou discontinue.
- La forme des vaisseaux est irrégulière.
- Les vaisseaux sont friables.
- La densité est variable.
- Le diamètre des vaisseaux est irrégulier et les vaisseaux sont dilatés.
- Forte perméabilité aux molécules de poids moléculaire important ce qui induit des variations de pression interstitielle avec le développement de zones d'hypoxie et d'acidose au niveau tumoral.
- Mauvaise pénétration des agents de chimiothérapie (Folkman J, 2002 ; Jain RK, 2005).

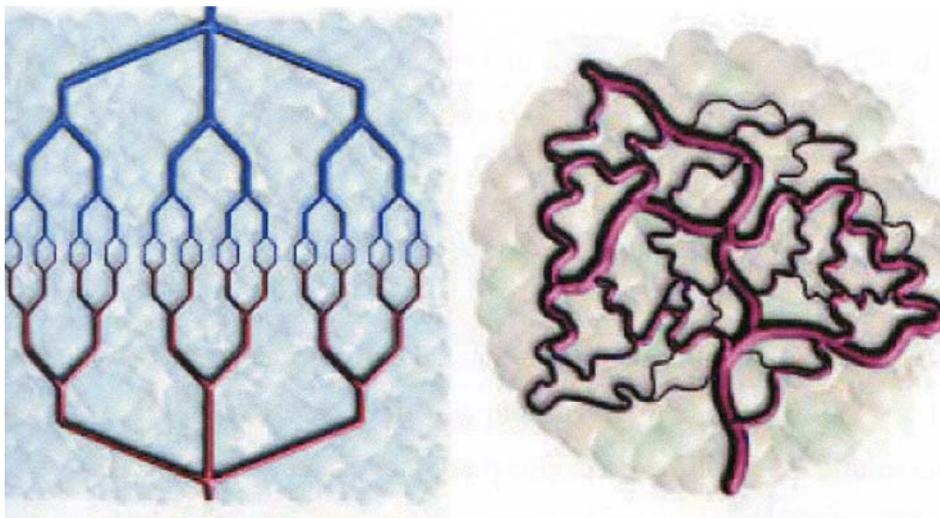


Figure 13 : représentation schématique du réseau vasculaire normal, organisé et bien structuré (à gauche) et du réseau vasculaire tumoral, anarchique, anormal et chaotique (à droite) (Jain RK *et al*, 2002)

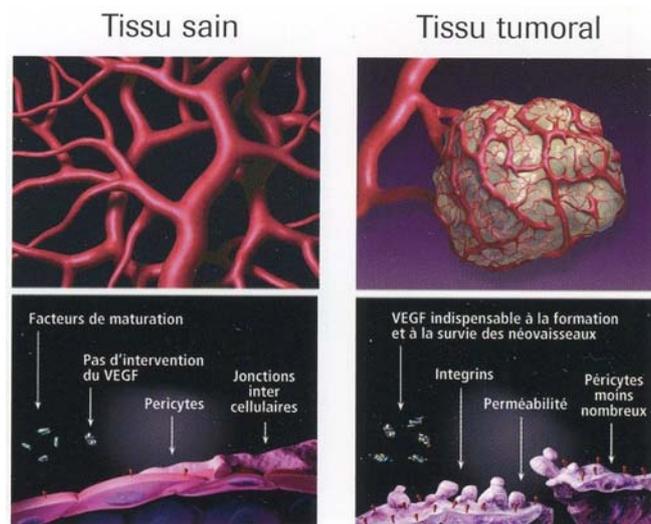


Figure 14 : comparaison de l'angiogénèse dans un tissu sain et dans un tissu tumoral.
 (Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005)

Le symptôme le plus évident de la néovascularisation des cancers colorectaux est le méléna (Folkman J, 2002).

Ces anomalies de néovascularisation rendent difficile l'accès des agents de chimiothérapie au niveau de la tumeur. En éradiquant ces néovaisseaux, les thérapies anti-VEGF permettraient une meilleure diffusion des médicaments cytotoxiques.

3.2. Présentation du VEGF, médiateur clé de l'angiogénèse tumorale

3.2.1. Le système du VEGF

3.2.1.1. Les membres de la famille du VEGF

Le VEGF – également appelé VEGF-A - est une glycoprotéine homodimérique liée à l'héparine qui appartient à une famille constituée de cinq autres membres : VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F et le facteur de croissance placentaire (PlGF). Le VEGF-A a été décrit pour la première fois en 1983 par Senger *et al* et nommé facteur de perméabilité vasculaire (VPF) en raison de sa capacité à induire la perméabilité et l'épanchement vasculaire. En 1989, Ferrara et Henzel annoncèrent l'isolation et le séquençage d'une cellule endothéliale mitogène qu'ils nommèrent VEGF. Des études ultérieures révélèrent qu'il s'agissait de la même molécule.

Tous les membres, sauf le VEGF-E et le VEGF-F – protéine codée dans le génome du virus Orf, un parapoxvirus et le venin de serpent respectivement - sont codés dans le génome humain (Holmes K *et al*, 2007). In vitro, le VEGF stimule la prolifération de cellules endothéliales, la production d'enzymes protéolytiques ainsi que la formation de structures ressemblant à des capillaires sanguins.

L'hypoxie est un stimulus angiogénique capital pour l'expression du VEGF.

Le VEGF est essentiel pour l'induction de l'angiogenèse mais la présence de facteurs pro-angiogéniques ou la perte de régulateurs négatifs est nécessaire pour le déclenchement d'une néovascularisation. En effet, in vitro, on a observé une synergie entre VEGF et FGF dans le déclenchement de l'angiogenèse (Holmes K *et al*, 2007).

3.2.1.1.1. Le VEGF-A

Le VEGF-A lie et active les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2. Il joue un rôle fondamental dans la vasculogenèse et l'angiogenèse. En effet, deux allèles sont essentiels pour la formation de l'arbre vasculaire. Il a été montré que des hétérozygotes pour le gène VEGF-A ne dépassaient pas le stade embryonnaire en raison des anomalies rencontrées lors de l'angiogenèse (Folkman J, 2002).

Chez l'homme, il existe six isoformes liées au mode alternatif d'épissage de l'ARNm : VEGF-121, VEGF-145, VEGF-165, VEGF-183, VEGF-189 et VEGF-206. Le chiffre correspond au nombre d'acides aminés de la protéine (*Figure 15*).

Les différentes isoformes se distinguent par leur capacité à lier l'héparane sulfate et selon leur affinité pour la matrice extra-cellulaire. Ces caractéristiques sont exprimées au niveau des exons 6 et 7.

Les formes liées à la matrice extra-cellulaire constituent une réserve tissulaire de VEGF-A qui – selon les besoins – sera libérée par clivage protéolytique. Ce clivage est assuré par l'uPA (protéase activateur du plasminogène) ainsi que l'héparanase qui clive les héparane sulfates.

Le VEGF-165 est la forme la plus exprimée, suivie des VEGF-121, VEGF-183 et VEGF-189 présentes dans différents tissus. Les VEGF-145 et VEGF-206 sont des formes assez rares.

Le VEGF-206 et le VEGF-189 sont des protéines basiques séquestrées au niveau de la matrice extra-cellulaire par des héparane sulfates.

Le VEGF-121, auquel il manque les exons 6 et 7, est une protéine acide qui présente des propriétés de diffusibilité car il ne se lie pas aux héparane sulfates.

Le VEGF-165 montre des propriétés intermédiaires en matière de liaison aux héparane sulfates et de diffusibilité. Il s'agit de l'isoforme la plus abondante et de la forme biologique active. C'est un homodimère de 46 kDa composé de deux sous-unités de 23 kDa (Holmes K *et al*, 2007).

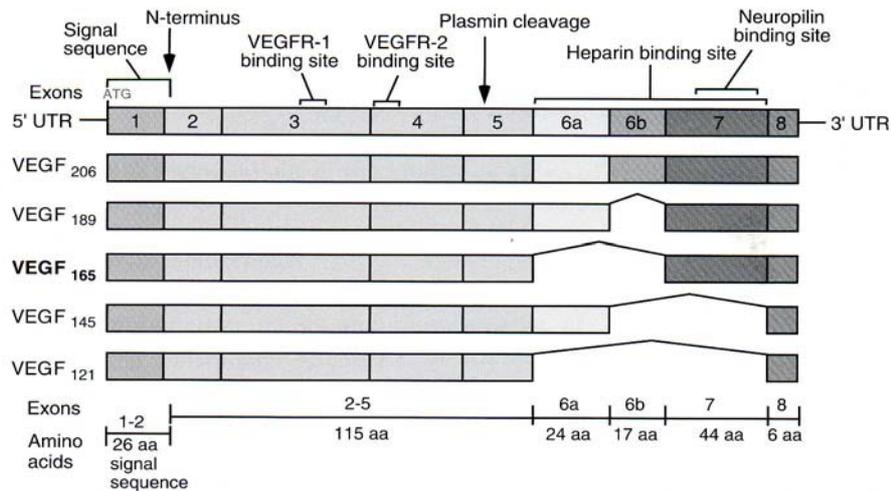


Figure 15 : représentation des isoformes du VEGF-A issues de l'épissage alternatif (Holmes K *et al*, 2007)

Récemment, une nouvelle isoforme appelée VEGF-165b a été décrite. Elle inhibe l'angiogenèse (Holmes K *et al*, 2007).

3.2.1.1.2. Le VEGF-B

Il lie et active uniquement le VEGFR-1.

Son activité angiogénique est beaucoup plus faible que le VEGF-A (Folkman J, 2002).

On constate deux isoformes : VEGF-167 et VEGF-186 issues de l'épissage alternatif.

Contrairement au VEGF-A, sa production n'est pas régulée par l'hypoxie.

Il joue un rôle lors du développement fœtal et on le retrouve au niveau des cardiomyocytes, du muscle squelettique, des cellules musculaires lisses et des vaisseaux.

Cependant, il n'apparaît pas indispensable lors du développement du système cardiovasculaire et au moment de l'angiogenèse.

Une partie de son activité mitogène serait due à l'hétérodimère qu'il forme avec le VEGF-A (Yoon YS, Losordo DW, 2003).

3.2.1.1.3. Le VEGF-C

Il s'agit d'un facteur de croissance qui présente 30% d'homologie avec l'isoforme VEGF-165. Il contient le domaine d'homologie des VEGF mais ne se lie pas à l'héparine.

Suivant les étapes de protéolyses qu'il aurait subies, il se lierait préférentiellement au VEGFR-2 induisant alors l'angiogenèse, ou au VEGFR-3 entraînant la lymphangiogenèse.

Le VEGF-C augmente la perméabilité vasculaire et favorise la migration et la prolifération cellulaire.

Son expression est induite par le PDGF et l'EGF.

Ce sont les cytokines pro-inflammatoires qui stimulent l'expression de ce facteur de croissance et non l'hypoxie (Dupuy E, Tobelem G, 2003).

3.2.1.1.4. Le VEGF-D

Il s'agit d'un facteur de croissance qui présente 61% d'homologie avec le VEGF-C.

Comme le VEGF-C, son précurseur va subir différentes étapes de protéolyse qui vont conditionner sa liaison aux VEGFR-2 et VEGFR-3, entraînant l'angiogenèse ou la lymphangiogenèse.

Son expression est régulée par les cytokines pro-inflammatoires et non par l'hypoxie (Dupuy E, Tobelem G, 2003).

3.2.1.1.5. Les VEGF-E et VEGF-F

Le VEGF-E est une protéine codée dans le génome du virus Orf, un parapoxvirus qui infecte les chèvres et les moutons.

Il présente des homologies avec les autres membres de la famille du VEGF – huit résidus cystéine sur la partie monomère du peptide – et il lie et active le VEGFR-2.

Il induit également l'angiogenèse (Folkman J, 2002).

Le VEGF-F est une protéine purifiée du venin de serpent appelée « Habu-toxin ».

Il lie étroitement le VEGFR-1 et, avec une plus faible affinité, le VEGFR-2 entraînant une forte perméabilité vasculaire – primordiale pour le serpent pour distribuer les toxines dans son venin en cas de morsures - et induisant peu l'angiogenèse (Folkman J, 2002).

3.2.1.1.5. Le PlGF

Le facteur de croissance placentaire est une glycoprotéine homodimérique de 46-50 kDa qui lie le VEGFR-1 et induit l'angiogenèse.

Il présente deux isoformes : le PlGF-1 et le PlGF-2 (Athanasopoulos A, Lalap K, 1998).

3.2.1.2. Les récepteurs au VEGF

Il s'agit de récepteurs à activité tyrosine-kinase qui compte trois membres : VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3.

Ces protéines sont composées de trois parties :

- Une région extracellulaire chargée de lier les ligands. Elle est composée de 7 domaines de type immunoglobuline. Les trois récepteurs ont 30% d'identité au niveau de cette région.
- Un domaine transmembranaire.
- Une région cytoplasmique qui comporte l'activité tyrosine kinase. Les récepteurs au VEGF ont 80% de similitude pour ce domaine (*Figure 16*).

La liaison d'un ligand au domaine extracellulaire du VEGF entraîne une dimérisation du récepteur et provoque au niveau intracellulaire l'activation du résidu tyrosine kinase ce qui déclenche une cascade de phosphorylation/déphosphorylation intracytoplasmique.

L'activation de la tyrosine kinase entraîne l'hématopoïèse, la vasculogénèse, l'angiogénèse ou la lymphangiogénèse suivant le récepteur activé. (*Figure 16*)

En cas d'altération de l'activité tyrosine kinase d'un récepteur, aucun signal ne peut être transmis (Fournier E *et al*, 1997).

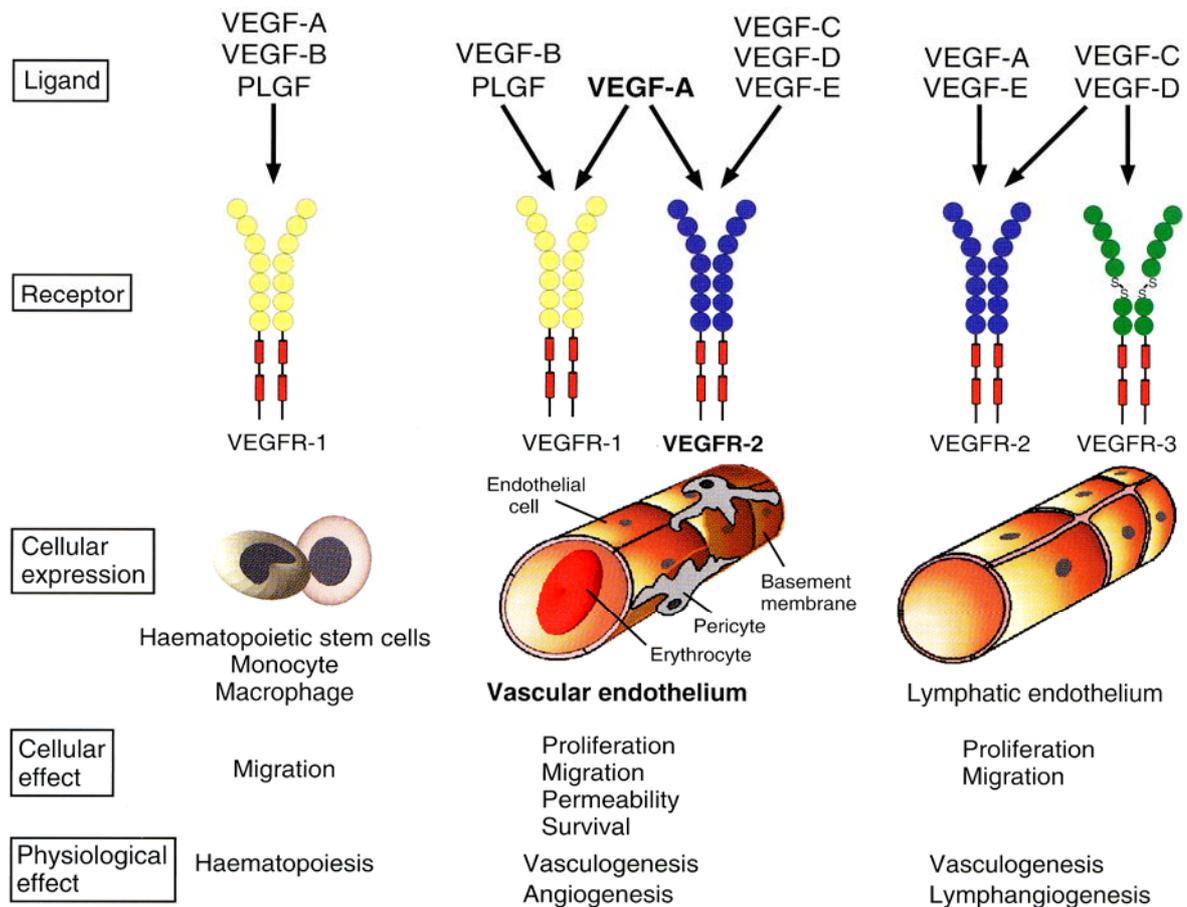


Figure 16 : représentation schématique des différents récepteurs au VEGF, de leurs ligands respectifs et de leurs effets cellulaires et physiologiques (Holmes K *et al*, 2007)

3.2.1.2.1. Le VEGFR-1 ou Flt-1 (= Fms-like tyrosine kinase-1)

Ce récepteur est exprimé au niveau des cellules souches hématopoïétiques, des monocytes, des macrophages et des cellules vasculaires endothéliales (Yoon YS, Losordo DW, 2003).

Il lie les ligands VEGF-A, VEGF-B et PLGF.

Le VEGF-A a une très grande affinité pour le VEGFR-1 mais n'induit qu'une faible activité tyrosine kinase.

Dans les conditions physiologiques, l'activation de ce récepteur déclenche la prolifération endothéliale et la migration des cellules souches hématopoïétiques.

Dans les tissus tumoraux ou inflammés, il stimule l'angiogenèse.

Des expériences menées sur des souris dépourvues de VEGFR-1 ont montré la nécessité de ce récepteur pour l'embryogenèse car sans lui, les souris meurent à la suite d'anomalies retrouvées au niveau des vaisseaux sanguins et par une augmentation du nombre de précurseurs endothéliaux.

Par ailleurs, des souris dotées de VEGFR-1 avec une activité tyrosine kinase défailante sont en bonne santé.

Ces expériences montrent que le domaine extracellulaire du VEGFR-1 joue un rôle primordial : il capture le VEGF-A ce qui empêche sa fixation sur le VEGFR-2. La quantité de VEGF-A disponible diminue. Ces constatations font du VEGFR-1 un régulateur négatif de l'activité du VEGF (Folkman, 2002).

Le VEGFR-1 se présente également sous la forme d'une protéine soluble qui jouerait un rôle crucial lors de l'embryogenèse. Il est aussi très exprimé en cas d'hypertension, de protéinurie et lors d'un syndrome de pré-éclampsie chez une femme enceinte (Folkman, 2002).

D'après une étude récente, le VEGFR-1 serait impliqué dans le maintien des cellules cancéreuses de certains types de tumeurs en stimulant les signaux de survie cellulaire (Folkman, 2002).

.

3.2.1.2.2. Le VEGFR-2 ou Flk-1/KDR (= fetal liver kinase 1/kinase domain-containing receptor)

Ce récepteur est présent au niveau des cellules endothéliales vasculaires et lymphatiques.

Il s'agit d'une protéine de 150 kDa découverte par Terman et son équipe en 1991.

Le VEGF-A se lie au VEGFR-2 avec une affinité dix fois plus grande qu'au VEGFR-1.

Le VEGFR-2 joue un rôle primordial dans le développement vasculaire. En effet, des souris VEGFR-2^{-/-} meurent au bout de 8 à 9 jours de développement par défaut de précurseurs endothéliaux et hématopoïétiques. La signalisation induite par le VEGFR-2 est donc incontournable pour assurer un développement correct d'un embryon (Folkman, 2002 ; Holmes K *et al*, 2007).

Il est clairement établi que le VEGFR-2 joue un rôle essentiel pour les effets physiologiques et pathologiques du VEGF-A au niveau des cellules vasculaires, en termes de prolifération, survie, migration et perméabilité.

Les voies de signalisation cellulaire induites par le VEGFR-2 via le VEGF-A sont représentées sur la figure 17 (Holmes K *et al*, 2007).

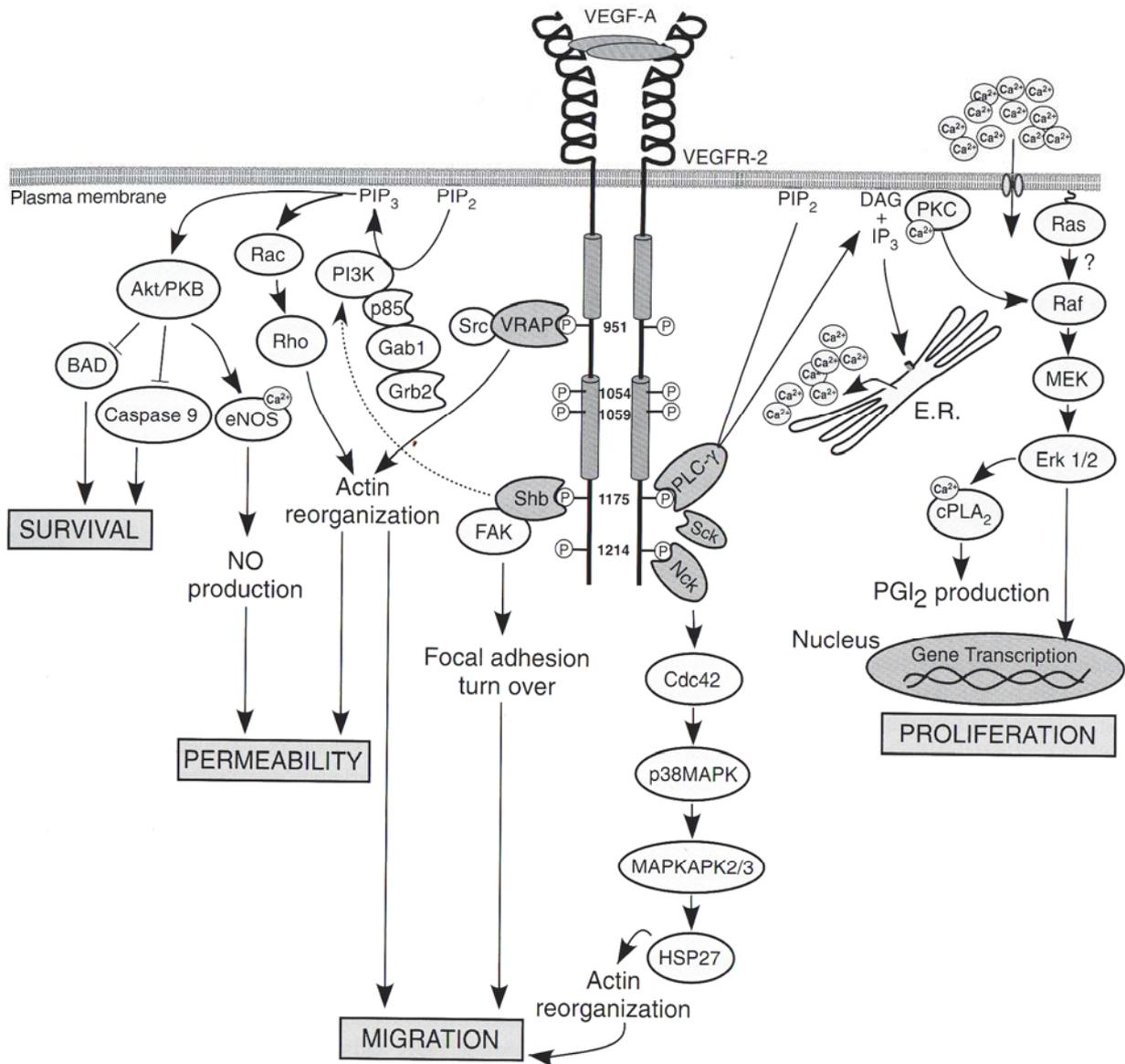


Figure 17 : représentation schématique de la signalisation intracellulaire induite par le VEGFR-2 (Holmes K *et al*, 2007)

3.2.1.2.3. Le VEGFR-3 ou Flt-4 (= Fms-like tyrosine kinase-4)

Il lie les ligands VEGF-C et -D (Folkman, 2002).

Il est exprimé au niveau des cellules endothéliales lymphatiques (Holmes K *et al*, 2007).

Il régule la lymphangiogenèse. En effet, l'inactivation du domaine tyrosine-kinase du VEGFR-3 entraîne un lymphoedème – maladie de Milroy – en raison d'un développement insuffisant des vaisseaux lymphatiques.

La présence de ce récepteur est donc essentielle dans le tissu lymphatique (Folkman, 2002).

3.2.1.3. Les corécepteurs du VEGF

Il s'agit des neuropilines-1 et -2 (Nrp-1 et -2) qui n'ont pas d'activité tyrosine kinase.

Ils lient les sémaphorines et les VEGFs. De cette manière, ils régulent la guidance axonale et l'angiogenèse (Holmes K *et al*, 2007).

3.2.2. Rôles du VEGF dans le développement tumoral

Le VEGF – médiateur-clé de l'angiogenèse tumorale – joue un rôle essentiel dans le développement tumoral.

3.2.2.1. Le VEGF déclenche l'angiogenèse tumorale

Lorsque la tumeur est de petite taille (< 2 mm), elle est en phase dormante car alimentée par diffusion passive.

Le switch angiogénique est l'étape incontournable pour permettre à la tumeur de passer en phase vasculaire. Il a été démontré que la présence du VEGF est essentielle pour accéder à cette seconde phase.

En effet, l'hypoxie ou l'hypoglycémie induisent l'expression par la tumeur du VEGF qui va se fixer sur les récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 ainsi que sur les corécepteurs Nrp-1. La liaison du ligand à son récepteur va déclencher les voies de signalisation intracellulaire et aboutir à la formation d'un nouveau réseau vasculaire immature et anormal.

Plus la tumeur grandit, plus elle a besoin d'oxygène et de nutriments et plus la production de VEGF-A augmente. On a remarqué que les cellules tumorales adjacentes aux zones de nécrose exposées à l'hypoxie induisent fortement la sécrétion de VEGF-A.

Outre l'hypoxie, l'hypoglycémie et l'activation oncogénique entraînent des taux élevés de VEGF-A. En effet, le protooncogène c-src, l'oncogène bcr-abl, les oncogènes mutants H-ras et K-ras et le dysfonctionnement du gène suppresseur de tumeur p53 sont associés à la surexpression du VEGF-A. L'activation du gène ras augmente notamment l'expression du VEGF-A mais régule également de façon négative les inhibiteurs de l'angiogenèse (Bikfali A, 2006 ; Bikfalvi A, 2007).

3.2.2.2. L'angiogenèse augmente la perméabilité vasculaire

L'organisation du réseau vasculaire tumoral est anarchique. Le VEGF est un facteur dit de classe I qui induit prolifération, migration et survie cellulaire ce qui entraîne la formation de vaisseaux sanguins immatures et non hiérarchisés.

Les facteurs de classe II comme l'angiopoïétine 1 (Ang1) permettent la stabilisation et le remodelage vasculaire alors que les facteurs de classe III entraînent le recrutement des péricytes.

Ainsi, pour former un arbre vasculaire correct, la présence de ces trois classes de facteurs semble indispensable.

La vascularisation tumorale étant défectueuse, il apparaît donc que le rapport entre les facteurs de classes I, II et III n'est pas optimal, avec une augmentation des facteurs de classe I par rapport aux facteurs des deux autres classes (Bikfali A, 2006 ; Bikfalvi A, 2007).

Les péricytes sont donc absents ou détachés, la membrane basale est discontinue. Le réseau devient perméable au plasma et aux protéines de bas poids moléculaire ce qui entraîne des variations de pressions interstitielles et le développement de zones d'acidose et d'hypoxie au sein de la tumeur (Folkman J, 2002 ; Bikfalvi A, 2007) (*Figure 18*).

Tous ces événements contribuent au phénomène d'angiogenèse tumorale entretenue par le VEGF.

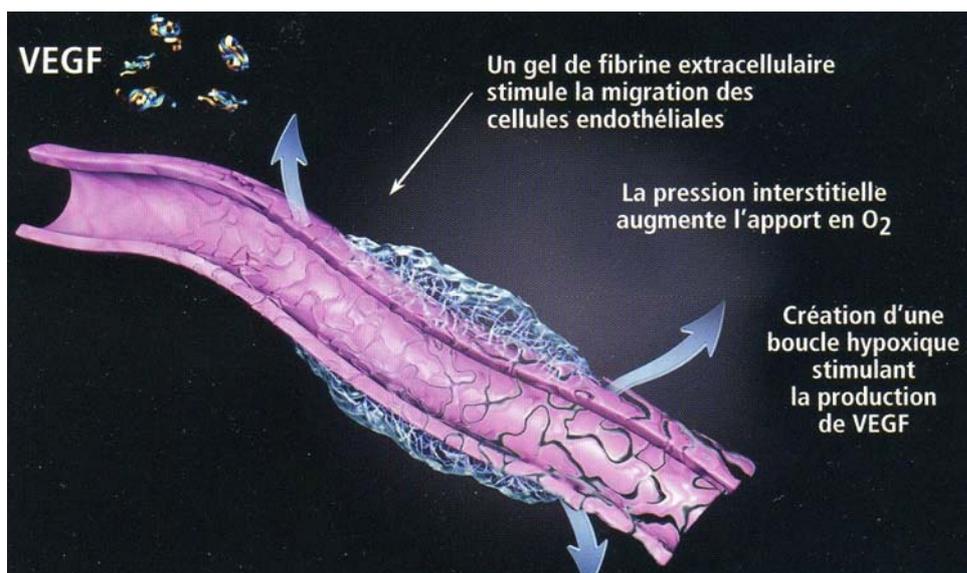


Figure 18 : le VEGF augmente la perméabilité vasculaire (Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005)

3.2.2.3. L'angiogenèse favorise la dissémination des métastases

Le pouvoir métastasant des tumeurs est lié à l'expression du VEGF-A au sein de la tumeur. En effet, les vaisseaux immatures, friables et perméables favorisent la dissémination métastatique en permettant aux cellules tumorales d'envahir les vaisseaux sanguins (Bikfalvi A, 2007).

Les vaisseaux lymphatiques jouent également un rôle dans la dissémination tumorale. En effet, une des voies de la dissémination métastatique emprunte la circulation lymphatique pour envahir les ganglions régionaux. Le VEGF-C – qui se lie au récepteur VEGFR-3 – le VEGF-D et le FGF2 – qui stimulent l'expression du VEGF-C – entraînent la prolifération et la migration des cellules endothéliales lymphatiques. En inhibant le VEGF-C dans un cancer du poumon métastatique, les ganglions lymphatiques métastatiques sont supprimés (Bikfalvi A, 2006 ; Bikfalvi A, 2007). De plus, une lymphangiogenèse péri-tumorale et intratumorale est associée à une survie médiocre dans les mélanomes et les cancers du col de l'utérus sans augmenter l'angiogenèse. Enfin, la souris RipTag – qui développe des insulinomes spontanés habituellement sans métastase – croisée avec une souris exprimant le VEGF-C sous la dépendance du même promoteur dans le pancréas endocrine, développe une lymphangiogenèse tumorale et une dissémination lymphatique de la tumeur (Bikfalvi A, 2006 ; Bikfalvi A, 2007).

3.3. Quantification, valeur pronostique ?

Il est clairement accepté – mais non vérifié – que, contrairement à un adulte « normal » qui a un taux faible de VEGF, un taux élevé de ce médiateur doit probablement refléter la masse tumorale et l'activité angiogénique.

Cependant, récemment, des études ont évalué une nouvelle méthode de mesure de la production de VEGF par l'hôte et la tumeur : le « VEGF trap ». Il s'agit d'une protéine soluble constituée de la fusion des domaines de liaison extracellulaire des récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 avec une fraction d'immunoglobuline humaine IgG1. Le VEGF trap se comporte comme un leurre pour toutes les isoformes du VEGF-A. A la différence du VEGF qui est rapidement dégradé en milieu sérique (temps de demi-vie = 11 minutes), le VEGF trap forme un complexe stable avec le VEGF, facile à mesurer grâce à sa longue demi-vie.

Cette méthode de mesure a montré que le taux de VEGF produit par la tumeur ne représente qu'une petite partie de la production totale de VEGF par l'organisme.

Par ailleurs, chez les animaux, cette technique a permis d'adapter la dose de médicament à administrer en fonction du taux de VEGF produit par la tumeur et par le reste du corps (Rudge JS *et al*, 2007).

Les recherches sur la valeur pronostique du VEGF continuent, les avis divergent à ce sujet.

Il apparaît maintenant évident que le VEGF joue un rôle central dans l'angiogenèse et le développement tumoral. Ainsi, le ciblage du VEGF devrait permettre d'inhiber la croissance tumorale en l'asphyxiant et en la privant des nutriments essentiels à son développement, tout en préservant les tissus sains.

3.4. Les thérapies ciblées anti-VEGF/VEGFR

Le VEGF apparaît comme être une cible de choix dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques. En inhibant ce médiateur clé de l'angiogenèse tumorale, on asphyxie la tumeur, on la prive des nutriments essentiels à son développement ce qui compromet sa croissance tout en épargnant la vascularisation normale des tissus sains.

L'inhibition de l'angiogenèse via le VEGF peut être obtenue en liant le ligand VEGF ou son récepteur VEGFR.

Plusieurs approches thérapeutiques sont développées :

- Les anticorps monoclonaux anti-VEGF qui se lient à ce médiateur ce qui empêche sa fixation aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 et la transduction du signal aboutissant à l'angiogenèse.
- Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase qui se lient au domaine intracellulaire du récepteur au VEGF bloquant ainsi la transduction du signal. Cette stratégie thérapeutique est encore en développement.
- Des oligonucléotides antisens sont très étudiés.
- Des molécules mimant l'activité anti-angiogénique de la thrombospondine, du facteur plaquettaire 4 et de l'endostatine sont à l'étude.
- La chimiothérapie par voie orale à faible dose – appelée thérapie métronomique - aurait une activité anti-angiogénique. Ceci a été démontré pour le cyclophosphamide.
- Le ciblage vasculaire de la tumeur, c'est-à-dire le couplage d'un anticorps dirigé contre le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II avec la chaîne A de la ricine qui se fixe spécifiquement à l'endothélium tumoral et entraîne une régression de la tumeur (Bikfalvi A, 2007).
- Le VEGF trap qui lie le VEGF et l'empêche de se fixer à son récepteur. Il s'agit d'une sorte de « récepteur leurre » (Rudge JS *et al*, 2007).

Je développerai uniquement les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase qui sont les stratégies thérapeutiques les plus étudiées.

3.4.1. Les anticorps monoclonaux

3.4.1.1. Mode d'action des anticorps monoclonaux anti-VEGF

Les anticorps monoclonaux anti-VEGF se lient au VEGF circulant ce qui empêche sa fixation sur les récepteurs VEGFR-1 (Flt-1) et VEGFR-2 (KDR). Le signal de transduction intracellulaire n'est donc pas enclenché, le processus de néo vascularisation ainsi que la croissance tumorale sont bloqués.

Cibler le VEGF présente de nombreux avantages :

- Contrairement aux cellules cancéreuses, les cellules de l'épithélium vasculaire présenteraient moins de résistance naturelle ou acquise aux agents pharmacologiques.
- La tolérance est meilleure car l'effet thérapeutique est fondé sur la pharmacologie et non sur la toxicité.
- La combinaison à d'autres agents cytotoxiques est possible.
- Les anticorps anti-VEGF présentent une spécificité et une affinité élevées vis-à-vis du VEGF.
- Son antigénicité est réduite et sa demi-vie est augmentée (Ray-Coquard I *et al*, 2007).

Les conséquences de l'inhibition du VEGF sont :

- Une inhibition de l'angiogenèse, le blocage de la prolifération tumorale et une réduction de la taille et du nombre des métastases hépatiques. Ceci a été prouvé par des modèles animaux (Ray-Coquard I *et al*, 2007).
- Des modèles animaux (Wildiers H *et al*, 2003) et humains (Willett CG *et al*, 2004) ont démontré que l'inhibition du VEGF entraîne une apoptose des cellules endothéliales, réduit le diamètre, la densité et la perméabilité des vaisseaux.
- La vascularisation tumorale devient plus structurée, mieux organisée, moins perméable. La tumeur est bien irriguée. Les traitements anti-VEGF entraînent en effet la survie des vaisseaux sanguins matures qui fonctionnent correctement et la disparition des vaisseaux altérés (Wildiers H *et al*, 2003).

3.4.1.2. Le bevacizumab (AVASTIN®)

3.4.1.2.1. Structure

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de type immunoglobuline G1. Il est produit par la technologie de l'ADN recombinant dans les cellules ovariennes de hamster chinois dans lesquelles a été introduit le plasmide d'expression du bevacizumab.

Cette immunoglobuline G1 est composée de deux chaînes légères de 214 acides aminés et de deux chaînes lourdes de 453 acides aminés.

Son poids moléculaire total est de 149 kDa.

L'humanisation de l'anticorps murin a permis l'utilisation d'un anticorps anti-VEGF utilisable chez l'homme, avec 93% de séquences protéiques d'origine humaine et 7% d'origine murine (Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005.).

3.4.1.2.2. Propriétés physico-chimiques

Le bevacizumab est formulé à la concentration de 25 mg/ml avec 51 mmol/l de phosphate de sodium pH 6,2, 60 mg/ml de dihydrate de tréhalose et 0,04 % de polysorbate 20.

Il s'agit d'une solution stérile limpide à légèrement opalescente, incolore à brun pâle, qui doit être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % avant administration.

Avant ouverture du flacon, Avastin® se conserve 24 mois entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière. Une fois diluée, la solution peut être conservée 24 heures entre 2°C et 8°C (Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005.).

3.4.1.2.3. Mode d'action, conséquences de l'inhibition du VEGF

Le bevacizumab se lie avec une spécificité et une affinité élevées au VEGF-A. Il bloque la liaison de ce médiateur clé à ses récepteurs VEGFR-1 (Flt-1) et VEGFR-2 (KDR) situés sur la surface endothéliale.

Des modèles animaux ont montré que l'angiogenèse tumorale et la prolifération tumorale sont inhibées, et que la taille et le nombre de métastases hépatiques sont réduits (Ray-Coquard I *et al*, 2007).

Des modèles animaux (Wildiers H *et al*, 2003) et humains (Willett CG *et al*, 2004) ont prouvé que les cellules endothéliales entrent en apoptose et que le diamètre, la densité, la perméabilité des vaisseaux diminuent.

Par ailleurs, l'organisation du réseau vasculaire tumoral est moins chaotique, mieux organisée et structurée. Les vaisseaux altérés disparaissent alors que les vaisseaux matures fonctionnant correctement perdurent ce qui entraîne une bonne irrigation sanguine de la tumeur (Wildiers H *et al*, 2003).

3.4.1.2.4. Pharmacocinétique clinique

Les données qui suivent sont issues de huit études pendant lesquels 491 patients atteints de tumeurs solides ont reçu Avastin® une fois par semaine toutes les deux ou trois semaines par perfusion intraveineuse pendant 90 minutes.

Au cours de ces études, il a été montré que le volume de distribution d'Avastin® est plus important chez les hommes (3,35 l) que chez les femmes (2,66 l), soit une différence de 22% pour des doses comprises entre 1 et 20 mg/kg.

La clairance d'élimination est de 0,231 litre/jour. Elle est augmentée d'environ 20 % chez les patients ayant une albuminémie basse (< 29g/l) et des phosphatases alcalines élevées (> 484U/l). Il s'agit de deux indicateurs de sévérité de la maladie.

La demi-vie initiale est de 1,4 jour et la demi-vie terminale est d'environ 20 jours. On retrouve des valeurs équivalentes à celles des IgG humaines (Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005).

3.4.1.2.5. Efficacité clinique

Trois études cliniques pivots ont évalué l'efficacité et la tolérance d'Avastin® à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine :

- AVFO780g (Kabbinavar *et al*, 2003): essai de phase II comparant l'association 5-FU/AF plus Avastin® versus la chimiothérapie 5-FU/AF administrée seule.
- AVF2192g (Kabbinavar *et al*, 2005): essai de phase II comparant l'association 5-FU/AF plus Avastin® versus la chimiothérapie 5-FU/AF administrée seule chez des patients non éligibles pour un traitement de première ligne par irinotecan.
- AVF2107g (Hurwitz H *et al*, 2004): essai de phase III comparant l'association IFL (irinotecan plus 5-FU/AF) plus Avastin® versus IFL plus placebo.

Ces travaux ont permis l'obtention de l'AMM d'Avastin® chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

3.4.1.2.5.1. Essais AVF0780g et AVF2192g

- AVF0780g: il s'agit d'un essai de phase II, multicentrique, randomisé, contrôlé, ouvert évaluant Avastin® en association à la chimiothérapie 5-FU/AF administrée seule comme traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique.

Dans cette étude, 104 patients ont été randomisés et placés dans trois groupes différents : 36 ont reçu la chimiothérapie 5-FU/AF seule, 35 ont reçu cette même chimiothérapie en association à Avastin® à la posologie de 5 mg/kg toutes les deux semaines et 33 patients ont reçu 5-FU/AF plus Avastin® à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines.

La chimiothérapie 5-FU/AF était administrée chaque semaine pendant les six premières semaines d'un cycle d'une durée totale de huit semaines selon le protocole de Roswell Park (5-FU à 500 mg/m² en bolus intraveineux plus AF à 500 mg/m² en perfusion intraveineuse). Chez les patients concernés, le traitement par Avastin® était administré par voie intraveineuse après la chimiothérapie par 5-FU/AF en perfusion de 90 minutes toutes les deux semaines. Les perfusions d'Avastin® pouvaient être écourtées à 60 voire 30 minutes selon la tolérance.

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie ou sur une durée totale de 6 cycles (48 semaines).

Les critères principaux de l'étude étaient le taux de réponse objective confirmée (dans un délai de quatre semaines ou plus après leur documentation initiale) et la survie sans progression.

La dose de 10 mg/kg d'Avastin® n'étant pas recommandée, je ne présenterai pas les résultats des patients de ce bras.

La médiane de survie sans progression et le taux de réponse objective étaient plus élevés dans le groupe Avastin® associé à la chimiothérapie 5-FU/AF face au groupe traité uniquement par la chimiothérapie 5-FU/AF.

Les résultats sont résumés dans le tableau 11.

Tableau 11 : résultats d'efficacité de l'étude AVF0780g

	5-FU/AF	5-FU/AF + Avastin® (5 mg/kg)
Nombre de patients	36	35
Survie globale		
Temps médian (mois)	13,6	17,7
Risque relatif par rapport au groupe témoin		0,52
p		0,073
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	5,2	9,0
Risque relatif		0,44
p		0,0049
Réponse globale		
Taux (%)	16,7	40,0
IC 95%	7,0-33,5	24,4-57,8
p		0,029
Durée de réponse		
Temps médian (mois)	NA	9,3
25-75 percentile (mois)	5,5-NA	6,1-NA

NA = non atteint

- AVF2192g : il s'agit d'un essai de phase II multicentrique, randomisé, contrôlé et en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance d'Avastin® en association à la chimiothérapie 5-FU/AF en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotecan n'était pas indiqué de façon optimale. Cette étude a comparé l'association d'Avastin® à la chimiothérapie 5-FU/AF face à la chimiothérapie 5-FU/AF seule.

Pour être inclus dans cet essai, les 209 patients devaient présenter au moins un des quatre critères suivants : antécédent de radiothérapie abdominale ou

pelvienne, âge supérieur ou égal à 65 ans, albuminémie inférieure ou égale à 3,5 g/dl, altération de l'état général avec un indice de performance ECOG de 1 ou 2.

Après randomisation, 105 patients ont été inclus dans le groupe 5-FU/AF plus placebo et 104 patients dans le groupe 5-FU/AF plus Avastin® (5 mg/kg toutes les deux semaines).

La chimiothérapie 5-FU/AF était administrée chaque semaine pendant les six premières semaines d'un cycle d'une durée totale de huit semaines selon le protocole de Roswell Park (5-FU à 500 mg/m² en bolus intraveineux plus AF à 500 mg/m² en perfusion intraveineuse). Chez les patients concernés, le traitement par Avastin® était administré par voie intraveineuse à la posologie de 5 mg/kg après la chimiothérapie par 5-FU/AF toutes les deux semaines.

Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie.

Le critère principal de l'essai était la survie globale, c'est-à-dire le délai écoulé entre la randomisation et le décès du patient.

La médiane de survie globale et la survie sans progression sont plus élevées dans le groupe de patients qui a reçu Avastin® plus la chimiothérapie 5-FU/AF.

Les résultats sont présentés dans le tableau 12.

Tableau 12 : résultats d'efficacité de l'étude AVF2192g

	5-FU/AF + placebo	5-FU/AF + Avastin®
Nombre de patients	105	104
Survie globale		
Temps médian (mois)	12,9	16,6
IC 95 %	10,35 – 16,95	13,63 – 19,32
Risque relatif (par rapport au groupe témoin)		0,79
p		0,16
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	5,5	9,2
Risque relatif		0,5
p		0,0002
Réponse globale		
Taux (%)	15,2	26
IC 95 %	9,2 – 23,9	18,1 – 35,6
p		0,055
Durée de réponse		
Temps médian (mois)	6,8	9,2
25 – 75 percentile (mois)	5,59 – 9,17	5,88 – 13,01

L'association d'Avastin® à la chimiothérapie 5-FU/AF conduit à une augmentation de la survie globale, de la survie sans progression, de la réponse globale et de la durée de réponse (par rapport à une chimiothérapie 5-FU/AF seule).

3.4.1.2.5.2. Essai AVF2107g

Il s'agit d'un essai multicentrique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé, évaluant Avastin® en association à une chimiothérapie IFL en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique.

Dans cette étude, 813 patients non traités préalablement pour leur cancer colorectal métastatique ont été randomisés pour recevoir soit IFL plus bevacizumab (groupe 2, 402 patients) soit IFL plus placebo (groupe 1, 411 patients). Un troisième groupe de 110 patients a reçu une chimiothérapie 5-FU/AF plus Avastin®. L'inclusion dans le groupe 3 a été interrompue lorsque la tolérance d'Avastin® associé au schéma IFL a été jugée acceptable. La chimiothérapie IFL était utilisée une fois par semaine pendant quatre semaines consécutives toutes les 6 semaines, et Avastin® était administré toutes les deux semaines à la posologie de 5 mg/kg.

Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie ou lors de la survenue d'effets indésirables inacceptables.

Le critère principal de jugement était la survie globale.

Les principaux résultats sont présentés dans le tableau 13.

Tableau 13 : résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g

	Groupe 1 IFL + placebo	Groupe 2 IFL + Avastin®
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Temps médian (mois)	15,6	20,3
IC 95 %	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risque relatif (par rapport au groupe témoin)	0,660 (p = 0,00004)	
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Risque relatif	0,54 (p < 0,0001)	
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
	p = 0,0036	

Chez les 110 patients randomisés dans le groupe 5-FU/AF + Avastin®, la médiane de survie globale était de 18,3 mois, la médiane de survie sans progression de 8,8 mois.

L'association d'Avastin® à la chimiothérapie IFL conduit à une augmentation de la survie globale, de la survie sans progression et du taux de réponse global par rapport à la chimiothérapie IFL administrée seule.

3.4.1.2.6. Indications

D'après l'Autorisation de Mise sur le Marché délivrée par l'Agence Européenne du Médicament, Avastin® est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

Avastin® présente également d'autres indications :

- En association au paclitaxel, Avastin® est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du sein métastatique.
- En association à une chimiothérapie à base de sels de platine, Avastin® est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules, avancé et non opérable, métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'est pas à prédominance épidermoïde.
- En association à l'interféron alfa-2a, Avastin® est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer du rein avancé et/ou métastatique (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-fr.pdf>).

3.4.1.2.7. Posologie, mode d'administration

Avastin® est recommandé soit à la posologie de 5 mg/kg ou 10 mg/kg de poids corporel administré une fois toutes les deux semaines, soit à la posologie de 7,5 mg/kg ou 15 mg/kg administré une fois toutes les trois semaines, en perfusion intraveineuse.

Avastin® doit être administré par un professionnel de santé expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

La dose initiale doit être administrée par une perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si cette première perfusion est bien tolérée, la deuxième administration peut être effectuée en 60 minutes. Si celle-ci est bien tolérée, toutes les perfusions pourront être administrées en 30 minutes.

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression de la maladie sous-jacente (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-fr.pdf>).

3.4.1.2.8. Précautions d'emploi, règles d'utilisation

La survenue de perforations intestinales et de fistules imposent l'arrêt du traitement. Penser à prévenir le patient de contacter l'équipe soignante en cas de douleurs abdominales.

Le processus de cicatrisation des plaies semblerait être altéré par Avastin®. Le traitement ne doit pas être administré pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas complètement cicatrisée. Suspendre le traitement lors de la planification d'une intervention chirurgicale.

Une majoration de l'incidence de l'hypertension artérielle a été observée chez les patients traités par Avastin®. Il est recommandé de contrôler toute hypertension préexistante avant l'instauration d'un traitement par bevacizumab.

Il est recommandé de surveiller la protéinurie par analyse d'urine à la bandelette avant le début du traitement. En effet, les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle peuvent être exposés à un risque accru de protéinurie lors du traitement. En cas de protéinurie de grade 4, le traitement doit être arrêté.

La prudence est nécessaire chez les patients ayant des antécédents de thromboembolies car une majoration du risque d'événement thromboembolique artériel a été observée lors du traitement par Avastin®.

Les patients traités par Avastin® ont un risque accru d'hémorragie, notamment lié à la tumeur. Une hémorragie de grade 3 ou 4 impose l'arrêt du traitement (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-fr.pdf>).

3.4.1.2.9. Effets indésirables

Le profil de tolérance du bevacizumab associé à différentes chimiothérapies a été évalué lors des essais cliniques de phase II et III chez les patients atteints de cancers colorectaux métastatiques.

Les effets indésirables les plus graves étaient des perforations intestinales, des hémorragies et des thromboembolies artérielles.

Les événements indésirables les plus fréquemment rencontrés étaient une asthénie, des diarrhées, des nausées et des douleurs.

Les principaux effets indésirables rencontrés lors des études cliniques sont résumés dans le tableau 14.

Tableau 14 : effets indésirables de grades 3-4 rencontrés lors des études cliniques du bevacizumab dans les cancers colorectaux métastatiques (d’après Andre T *et al*, 2007)

Effet indésirable	Bevacizumab + chimiothérapie	Chimiothérapie
Hypertension artérielle de grades 3-4	22-32 % 11-16 %	5-8 % 2-3 %
Protéinurie de grade 3-4	23-38 % 0.8-1.6 %	11-22 % 0.8 %
Accidents thromboemboliques Accidents thromboemboliques artériels	18-19 % 3.8 %	16-18 % 1.7 %
Décès dus à un accident thromboembolique artériel	0.8 %	0.4 %
Complications de la cicatrisation des plaies		
Chirurgie 28 à 60 jours avant bevacizumab	2-3 %	3 %
Chirurgie sous bevacizumab	7-10 %	0 %
Saignements/hémorragies	3-5 %	2-3 %
Epistaxis	20-40 %	
Perforation gastro-intestinale	1-2 %	0 %

3.4.1.2.10. Conditions de délivrance et de prescription

Avastin® est un médicament réservé à l’usage hospitalier. Sa prescription est réservée aux médecins spécialistes ou compétents en oncologie ou en cancérologie.

3.4.1.2.11. Les différentes voies de recherche

Des essais étudient l'intérêt de l'association du bevacizumab à d'autres thérapeutiques utilisées dans les cancers colorectaux métastatiques :

- Une étude de phase II évalue la combinaison du bevacizumab à la capecitabine et à l'oxaliplatine suivie de l'association bevacizumab plus erlotinib. L'association du bevacizumab au XELOX semble être bien tolérée (Munoz A *et al*, 2008).
- Un essai de phase III étudie la tolérance de la combinaison bevacizumab plus CAPIRI. Cette association semble être bien acceptée chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique (Ziras N *et al*, 2008).
- Une étude de phase II évalue l'association de l'oxaliplatine, de la capecitabine, du bevacizumab et du cetuximab en première ligne de traitement dans les cancers colorectaux métastatiques. Des résultats sont attendus mais une augmentation de la toxicité, des rashes cutanés, de l'hypomagnésémie et de l'incidence de diarrhée ont déjà été établis (Bendell JC *et al*, 2008).
- Un essai de phase II étudie l'association FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatine et 5-FU/AF) combiné avec le bevacizumab en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques. Des résultats préliminaires sont attendus (Falcone A *et al*, 2008).
- Une étude multicentrique internationale de phase II/III évalue l'association capecitabine/bevacizumab/mitomycine C en première ligne de traitement des cancers colorectaux métastatiques. Les traitements semblent être bien tolérés avec des taux acceptables de toxicité. Les résultats seront présentés à l'ASCO 2009 (Price TJ *et al*, 2008).

Les recherches continuent. L'association du bevacizumab à d'autres protocoles de traitement semble prometteuse.

3.4.2. Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase

3.4.2.1. Mode d'action des inhibiteurs de protéine tyrosine kinase

Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase sont des petites molécules – administrables par voie orale – capables de traverser la membrane cellulaire et d'inhiber l'activité tyrosine

kinase intracellulaire. Les cascades de signalisation intracellulaire – déclenchées par l’activation des VEGFR1 et VEGFR2 - sont inhibées et le signal est bloqué.

3.4.2.2. Les inhibiteurs de protéine kinase en développement

Les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase en essai clinique dans les cancers colorectaux métastatiques sont résumés dans le tableau 15 (Garrett CR *et al*, 2008 ; Abhyankar VV *et al*, 2008 ; Mross K *et al*, 2008 ; Bouché O *et al*, 2008 ; Cunningham D *et al*, 2008 ; Starling N *et al*, 2008 ; Saltz LB *et al*, 2007 ; Koehne C *et al*, 2007 ; Koehne C *et al*, 2006).

Tableau 15 : les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase en développement dans les cancers colorectaux

Molécule	Cible	Laboratoire	Statut
BIBF1120	VEGFR1-3, PDGFR, FGFR	Boehringer Ingelheim	Phase II
Vandetanib	VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR, RET	AstraZeneca	Phase I
Axitinib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3	Pfizer	Phase I
Brivanib alalinate	VEGFR, FGFR	Bristol-Myers Squibb	Phase I
Cediranib	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3	AstraZeneca	Phase II
Vatalanib	VEGFR-1, VEGFR-2, PDGFR	Novartis	Phase III
Sunitinib	VEGFR, PDGFR, KIT, RET, FLT3	Pfizer	Phase II/II

CONCLUSION

Tout au long de ce travail, j'ai essayé de démontrer l'intérêt et le bénéfice apportés par les thérapies ciblées dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

J'ai tout d'abord rappelé quelques généralités sur les cancers colorectaux qui représentent un problème majeur de santé publique en France avec 36 000 nouveaux cas par an. Les chimiothérapies utilisées à base de 5-fluorouracile et d'acide folinique sont combinées dans des bithérapies voire des trithérapies avec d'autres molécules tels que l'irinotecan ou l'oxaliplatine. Malheureusement, ces chimiothérapies sont à l'origine d'un grand nombre d'effets indésirables pour un taux de survie qui n'est pas entièrement satisfaisant.

L'arrivée sur le marché de nouvelles thérapies qui au lieu de bloquer la division cellulaire des cellules tumorales et des cellules saines – procédé non spécifique entraînant un grand nombre d'effets indésirables - ciblent les mécanismes impliqués dans la division cellulaire et l'angiogenèse des tumeurs, représente une avancée majeure dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

Dans une deuxième partie, j'ai donc évoqué la cible EGFR impliquée dans la croissance tumorale. La liaison du ligand au récepteur à l'EGF induit des phénomènes de multiplication, migration, survie et différenciation cellulaire. Le blocage de cette cible par un anticorps monoclonal comme le cetuximab permet d'inhiber la cascade de signalisation intracellulaire et de réduire ainsi tous ces mécanismes.

Erbix® est donc indiqué chez des patients atteints de cancers colorectaux métastatiques avec gène KRAS de type sauvage exprimant l'EGFR en association à une chimiothérapie ou en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan.

On arrive à des thérapeutiques de plus en plus personnalisées avec la détermination des statuts EGFR et Kras. Des travaux récents (Merlin JL *et al*, 2008) suggèrent que l'étude de l'expression des voies de signalisation intracellulaire permettrait de prévoir le taux de réponse au cetuximab. On assiste progressivement à la mise en place de protocoles thérapeutiques plus résolument adaptés au profil du malade.

Outre les anticorps monoclonaux, d'autres stratégies thérapeutiques sont développées tels que les inhibiteurs de protéine tyrosine kinase, les oligonucléotides antisens, les vaccins

thérapeutiques et le couplage d'une toxine à l'EGF. Les recherches continuent et les thérapies anti-EGFR ont un bel avenir devant elles.

Dans une troisième partie, j'ai envisagé les thérapies ciblant le VEGF et bloquant de cette manière l'angiogenèse tumorale. L'anticorps monoclonal utilisé dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques est le bevacizumab. Par sa liaison au facteur de croissance VEGF-A, Avastin® inhibe l'angiogenèse, la prolifération tumorale et réduit la taille et le nombre de métastases hépatiques.

Avastin® est indiqué chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique en association à une chimiothérapie à base de fluoropyrimidine.

D'autres approches thérapeutiques sont en développement comme les inhibiteurs de protéine kinase, les oligonucléotides antisens...Les recherches sont loin d'être terminées et l'avenir des thérapies anti-VEGF semble prometteur.

La spécificité des thérapies ciblées permet une approche thérapeutique plus rationnelle des cancers colorectaux métastatiques. Associées aux chimiothérapies traditionnelles, l'action de ces nouvelles thérapies est améliorée. Les combinaisons chimiothérapie et thérapies ciblées sont évaluées et représentent un véritable espoir d'avancée dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques.

BIBLIOGRAPHIE

- A -

Abhyankar VV, Sharma S, Trowbridge RC, Robles RL, Tarazi JC, Kim S, Tortorici M, Hee B, Burgess RE. Axitinib (AG-013736) in combination with FOLFOX and bevacizumab (Bev) in patients (pts) with metastatic solid tumors : a phase I study. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4112.

Ahmed FE. Effect of diet, life style, and other environmental/chemopreventive factors on colorectal cancer development, and assessment of the risk. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2004; 22: 91-147.

Andre T, Colin P, Louvet C, Gamelin E, Bouche O, Achille E, Colbert N, Boaziz C, Piedbois P, Tubiana-Mathieu N, Boutan-Laroze A, Flesch M, Buyse M, De Gramont A. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer : results of a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2896-903.

Andre T, Tournigand C, Abbas F, Louvet C, De Gramont A, pour le Gercor (French Oncology Research Group). Traitement anti-angiogénique et cancer colorectal. *Bull Cancer*. 2007; 94: S211-9.

Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignaux M. Estimation of the familial relative risk of cancer by site from a French population based family study on colorectal cancer (CCREF study). *Gut*. 2004; 53: 1322-8.

Arrigoni A, Sprujevnik T, Alvisi V, Rossi A, Ricci G, Pennazio M, Spandre M, Cavallero M, Bertone A, Foco A, Rossini FP. Clinical identification and long-term surveillance of 22 hereditary nonpolyposis colon cancer Italian families. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17: 213-19.

Athanassiades A, Lalap K. Role of placenta growth factor (PIGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness. *Placenta*. 1998; 19: 465-73.

Avastin® (bevacizumab); Dossier pharmacien. Roche 2005.

- B -

Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *The Oncologist*. 2004; 7(suppl 4): 2-8.

Bedenne L, Faivre J, Boutron Mc, Piard F, Cauvin JM, Hillon P. Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. *Cancer*. 1992; 69: 883-8.

Bendell JC, Uronis HE, Morse MA, Blobe G, Aklilu M, Nixon A, Niedzweicki D, Honeycutt W, Howard L, Hurwitz H. Initial results of a phase II study of oxaliplatin (OX), capecitabine (CAP), bevacizumab (BV), and cetuximab (CET) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4063.

Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3: 401-10.

Bergsland EK. Vascular endothelial growth factor as a therapeutic target in cancer. *Am J Health Syst Pharm.* 2004; 61(suppl 5): S4-S20.

Bikfali A. Angiogenesis : health and disease. *Ann Oncol.* 2006; 17(Suppl 10): 65 – 70.

Bikfalvi A. Tumor angiogenesis. *Bull Cancer.* 2007; 94(Suppl 7): 193-8.

Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, De Braud FG, Volovat C, Nippgen J, Stroh C, Celik I, Koralewski P. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab : the OPUS experience. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4000.

Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Zampino M, Donea S, Ludwig H, Zubel A, Koralewski P. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line of metastatic colorectal cancer: OPUS, a randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4035.

Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition : development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res.* 1998; 58: 5248-57.

Bond JH. Fecal occult blood test screening for colorectal cancer. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12: 11-21.

Bonithon-Kopp C, Milan C, Pariente A, Faivre J, Bonaïti-Pellie C. Facteurs influençant l'acceptabilité de la coloscopie chez les apparentés du premier degré de patients atteints d'un gros adénome. *Gastroentérol Clin Biol.* 2002; 26: A86.

Bouché O, Ducreux M, Lledo G, André T, Maindrault-Goebel F, Stopfer P, Oum'Hamed Z, Chadjaa M, De Gramont A. A phase II trial of weekly alternating sequential administration of BIBF1120 and BIBW2992 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 15001.

Bouguen G, Manfredi S, Blayau M, Dugast C, Buecher B, Bonneau D, Siproudhis L, David V, Bretagne JF. Colorectal Adenomatous Polyposis Associated with MYH Mutations : Genotype and Phenotype Characteristics. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50: 1612-7.

Bouvier AM, Manfredi S, Lejeune C. L'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002; 26 : B56-B61.

Bouvier AM, Remontet L, Jouglu E, Launoy G, Grosclaude P, Buémi A, Tretarre B, Velten M, Dancourt V, Menegoz F, Guizard AV, Macé Lesec'h J, Peng J, Bercelli P, Arveux P, Estève J, Faivre J. Incidence of gastrointestinal cancers in France. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004; 28: 877-81.

- C -

Campos FG, Logullo Waitzberg AG, Kiss DR, Waitzberg DL, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J. Diet and colorectal cancer : current evidence for etiology and prevention. *Nutr Hosp.* 2005; 20: 18-25.

Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis : colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23: 1097-104.

Carmichael J, Popiela T, Radstone S, Falk S, Fey M, Oza A et al. Randomized comparative study of ORZEL (oral uracil/tegafur (UFT)) plus leucovorin (LV) versus parenteral 5 fluorouracil (5FU) plus LV in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1999; 18: 265a.

Cascinu S, Graziano F, Ferrau F, Catalano V, Massacesi C, Santini D, Silva RR, Barni S, Zaniboni A, Battelli N, Siena S, Giordani P, Mari D, Baldelli AM, Antognoli S, Maisano R, Priolo D, Pessi MA, Tonini G, Rota S, Labianca R. Raltitrexed plus oxaliplatin (TOMOX) as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. A phase II study of the Italian Group for the Study Gastrointestinal Tract Carcinomas (GISCAD). *Ann Oncol.* 2002; 13: 716-20.

Cheng TI, Wong JM, Hong CF, Cheng SH, Cheng TJ, Shieh MJ, Lin YM, Tso CY, Huang AT. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults : comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc.* 2002; 101: 685-90.

Ciuleanu TE, Kurteva J, Ocvirk J, Beslija S, Koza I, Papamichael D, Vrbanec D, Brodowicz T, Scheithauer W, Zielinski CC. A randomized, open-label CECOG phase II study evaluating the efficacy and safety of FOLFOX6 + cetuximab versus FOLFIRI + cetuximab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4032.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351: 337-45.

Cunningham D, Wong RP, D'haens G, Douillard J, Robertson J, Saunders O, Stone AM, Van Cutsem E on behalf of the HORIZON I study group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4028.

Cunningham JM, Chritensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, Thibodeau SN. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res.* 1998; 58: 3455-3460.

Cunningham MP, Essapen S, Thomas H, Green M, Lovell DP, Topham C, Marks C, Modjtahedi H. Coexpression, prognostic significance and predictive value of EGFR, EGFRvIII and phosphorylated EGFR in colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2005; 27: 317-25.

- D -

Davidson NO. Genetic testing in colorectal cancer : who, when, how and why. *Kelo J Med.* 2007; 56: 14-20.

De Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, Bonetti A, Clingan P, Lorenzato C, André T. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer : updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4007.

De Jong AE, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Van de Meeberg PC, Van Wijk HJ, Cats A, Griffioen G, Vasen HF. What is the appropriate screening protocol in Lynch syndrome? *Fam Cancer.* 2006; 5: 373-8.

De Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, Van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G, Slors JF, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Vasen HF. Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut*. 2003; 52: 1752-5.

De Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH, Vasen HF. Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer : a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum*. 2002; 45: 1588-94.

Desch CE, Benson AB 3rd, Somerfield MR, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, Pfister DG, Virgo KS, Petrelli NJ; American Society of Clinical Oncology. Colorectal cancer surveillance: 2005 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 8512-9.

Douillard J, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone, at first line treatment for metastatic colorectal cancer : a multicenter randomised trial. *Lancet*. 2002; 355: 1041-7.

Dove-Edwin I, De Jong AE, Adams J, Mesher D, Lipton L, Sasieni P, Vasen HF, Thomas HJ. Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1995-2000.

Dupuy E, Tobelem G. Mécanismes de la lymphangiogenèse tumorale, longtemps oubliée, dans la dissémination métastatique. *Bull Cancer*. 2003; 90: 595-9.

- E -

Erbitux® (cetuximab). Dossier pharmacien. Merck oncology 2005.

Erbitux® (cetuximab). Du concept à la thérapeutique. Merck 2005.

- F -

Faivre J, Tazi MA, Milan C. L'étude Bourguignonne d'évaluation du dépistage de masse du cancer colorectal par la recherche d'un saignement occulte dans les selles : résultat à 9 ans. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999; 23: A89.

Falcone A, Masi G, Loupakis F, Vasile E, Ciardo A, Cavaciocchi D, Amoroso D, Puglisi M, Fea E, Brunetti I. FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, and infusional 5FU/LV) in combination with bevacizumab (BV) in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) : a phase II study by the G.O.N.O. group. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4031.

Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crino L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer : the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1670-6.

Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007; 18: 581-92.

Ferrara N, Carver-Moore K, Chen H, Dowd M, Lu L, O'Shea KS, Powell-Braxton L, Hillan KJ, Moore MW. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996; 380: 439-42.

Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gatrigh B, Hardcastle JD, Hermanek P, Jass JR, Newland PC. Working Report to the World Congresses of Gastroenterology, Sydney 1990. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991; 6: 325-344.

Finley RS. Overview of targeted therapies for cancer. *Am J Health-SystPharm*. 2003; 60(24 Suppl 9): 54-10.

Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer : consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007; 369: 1603-13.

Folkman J. Angiogenèse dans : Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, rédacteurs. *Harrisson. Principes de Médecine Interne*, 15^{ème} ed. Paris : Flammarion Médecine-Sciences 2002 : 517-30.

Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, Köhne CH. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol*. 2006; 17: 450-6.

Folprecht G, Tabernero J, Köhne CH, Zacharchuk C, Paz-Ares L, Rojo F, Quinn S, Casado E, Salazar R, Abbas R, Lejeune C, Marimon I, Andreu J, Ubbelohde U, Cortes-Funes H, Baselga J. Phase I pharmacokinetic/pharmacodynamic study of EKB-569, an irreversible inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in combination with irinotecan, 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 2008 ;14: 215-23.

Fournier E, Birnbaum D, Borg JP. Receptors for factors of the VEGF family. *Bull Cancer*. 1997; 84: 397-405.

- G -

Garrett CR, Siu LL, El-Khoueiry AB, Buter J, Rocha-Lima CM, Marshall JL, Kollia G, Velasquez L, Syed S, Feltquate D. A phase I study of brivanib alaninate (BMS-582664), an oral dual inhibitor of VEGFR and FGFR tyrosine kinases, in combination with full dose cetuximab (BC) in patients (pts) with advanced gastrointestinal malignancies (AGM) who failed prior therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4111.

Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CM, Coeberg JW, Damhuis RA, Faivre J, Martinez-Garcia C, Pawlega J, de Leon Ponz M, Pottier D, Raverdy N, Williams EM, Berrino F. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe : a EURO CARE high resolution study. *Gut*. 2000; 47: 533-8.

Gibson S, Tu S, Oyer R, Anderson SM, Johnson GL. Epidermal growth factor protects epithelial cells against Fas-induced apoptosis. Requirement for Akt activation. *J Biol Chem*. 1999; 274: 17 612-8.

Gimbrone MA, Cotran RS, Leapman SB, Folkman J. Tumor growth and neovascularisation : an experimental model using the rabbit cornea. *J Natl Cancer Inst.* 1974; 52: 413-27.

Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma : implications for a standardized scoring system. *Cancer.* 2001; 92: 1331-46.

Gravalos C, Rivera F, Massuti B, Sastre J, Marcuello E, Valladares M, Gil S, Abad A, Diaz-Rubio E, Aranda E, on behalf of the Spanish Cooperative Group for Digestive Tumour Therapy (TTP). Cetuximab and capecitabine as first-line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer : Preliminary results of TTD trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 15027.

Gualdrini UA, Sambuelli A, Barugel M, Gutiérrez A, Avila KC. Prevention of colorectal cancer. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2005; 35: 104-40.

Gyrd-Hansen D, Sogaard J, Kronborg O. Analysis of screening data : colorectal cancer. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 1772-81.

- H -

Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, Nakagawa H, Sotamaa K, Prior TW, Westman J, Panescu J, Fix D, Lockman J, Comeras I, De la Chapelle A. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med.* 2005; 352: 1851-60.

Hampel H, Stephens JA, Pukkala E, Sankila R, Aaltonen LA, Mecklin JP, De la Chapelle A. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome : later age on onset. *Gastroenterology.* 2005; 129: 415-21.

Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. *Endocr Relat Cancer.* 2004; 11: 689-708.

Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet.* 1996; 348: 1472-7.

Harding J, Burtness B. Cetuximab : an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. *Drugs Today (Barc.).* 2005; 41: 107-27.

Heinemann V, Fischer von Welkersthal L, Vehling-Kaiser U, Stauch M, Oruzio D, Schulze M, Hass HG, Weiss J, Dietzfelbinger H, Moosmann N. Randomized trial comparing cetuximab plus XELIRI versus cetuximab plus XELOX as first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) : a study of the german AIO CRC study group. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4033.

Heinzman JM, Brower SL, Bush JE. Comparison of angiogenesis – related factor expression in primary tumor cultures under normal and hypoxic growth conditions. *Cancer Cell Int.* 2008; 8 : 11.

Hendriks YM, Wagner A, Morreau H, Menko F, Stormorken A, Quehenberger F, Sandkuijl L, Moller P, Genuardi M, Van Houwelingen H, Tops C, Van Puijtenbroek M, Verkuijlen P, Kenter G, Van Mil A, Meijers-Heijboer H, Tan GB, Breuning MH, Fodde R, Wijnen JT, Brocker-Vriends AH, Vasen H. Cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer due to MSH6 mutations : impact on counselling and surveillance. *Gastroenterology.* 2004; 127: 17-25.

Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors : a new paradigm for cancer therapy. *Cancer*. 2002; 94: 1593-611.

Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 24; 1:CD001216.

Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, Cross MJ. Vascular endothelial growth factor receptor-2 : structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cellular Signalling*. 2007; 19: 2003-2012.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl Med*. 2004; 350: 2335-42.

- J -

Jain RK, Munn LL, Furukumura D. Dissecting tumour pathophysiology using intravital microscopy. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2: 266-276.

Jain RK. Normalization of tumor vasculature : an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science*. 2005; 307: 58-62.

Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H, Aktan-Collan K, Aaltonen LA, Peltomaki P, De la Chapelle A, Mecklin JP. Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2000; 118: 829-34.

Jarvinen HJ, Mecklin JP, Sistonen P. Screening reduces colorectal cancer rate in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology*. 1995; 108: 1405-11.

Meyerhardt JA, Zhu AX, Enzinger PC, Ryan DP, Clark JW, Kulke MH, Earle CC, Vincitore M, Michelini A, Sheehan S, Fuchs CS. Phase II Study of Capecitabine, Oxaliplatin, and Erlotinib in Previously Treated Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2006; 20: 1892-1897.

Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, Macrae FA, St John DJ, Jass JR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers : a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4: 489-98.

Jouve JL, Remintet L, Lejeune C, Benhamiche AM, Faivre J, Estève J. Estimation of screening test (Hemoccult®) sensitivity in colorectal cancer mass screening. *Br J Cancer*. 2001; 84: 1477-81.

- K -

Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003: 60-65.

Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer : results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005 : 3697-3705.

Kanter-Smoler G, Björk J, Fritzell K, Engwall Y, Hallberg B, Karisson G, Grönberg H, Karisson P, Wallgren A, Wahlström J, Hulterantz R, Nordling M. Novel findings in Swedish patients with MYH-associated polyposis : mutation detection and clinical characterization. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 499-506.

Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, Wolters F, Odes S, Freitas J, Hoie O, Beltrami M, Fornaciari G, Clofent J, Bodini P, Vatn M, Nunes PB, Moum B, Munkholm P, Limonard C, Stockbrugger R, Rutgeerts P, Tsianos EV; EC-IBD Study Group. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis : results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion.* 2007; 75: 113-21.

Klenova A, Parvanova V, Georgiev R, Gesheva N. Preoperative radiotherapy in rectal cancer : treatment results of three different dose regimens. *J BUON.* 2006; 11: 161-6.

Koehne C, Bajetta E, Lin E, Valle J, Van Cutsem E, Hecht J, Moore M, Germond C, Meinhardt G, Jacques C. Final results of CONFIRM 2 : A multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2007: 4033a.

Koehne C, Bajetta E, Lin E, Van Cutsem E, Hecht J, Douillard J, Moore M, Germond C, Laurent D, Jacques C. Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2006: 3508a.

Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet.* 1996; 348: 1467-71.

- L -

L'Allemain G. La famille des récepteurs HER-ErbB et ses ligands : mécanisme d'activation, signalisation et dérégulation dans le cancer. *Bull Cancer.* 2003; 90 Spec No: S179-85.

Lakatos L, Mester G, Erdélyi Z, David G, Pandür T, Balogh M, Fisher S, Vargha P, Lakatos PL. Risk factors for ulcerative colitis associated colorectal cancers in a Hungarian cohort of ulcerative colitis patients. *Orv Hetil.* 2006; 147: 175-81.

Lang I, Adenis A, Boer K, Escudero P, Kim T, Valladares M, Sanders N, Pover G, Douillard J. AZD6244 (ARRY-142886) versus capecitabine (CAP) in patients with metastatic colorectal cancer who have failed prior chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4114.

Launoy G, Smith TC, Duffy SW, Bouvier V. Colorectal cancer mass-screening : estimation of faecal occult blood test sensitivity, taking into account cancer mean sojourn time. *Int J Cancer.* 1997; 73: 220-4.

Lefevre JH, Rodrigue CM, Mourra N, Bennis M, Flejou JF, Parc R, Tiret E, Gespach C, Parc YR. Implication of MYH in colorectal polyposis. *Ann Surg.* 2006; 244: 874-9.

Liebermann DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000; 343: 162-8.

Love RR, Morrissey JF. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Arch Intern Med.* 1984; 144: 2209-11.

Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003; 348: 919-932.

- M -

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1365-71.

Mecklin JP, Jarvinen HJ, Aukee S, Elomaa I, Karjalainen K. Screening for colorectal carcinoma in cancer family syndrome kindreds. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22: 449-53.

Menigatti M, Di Gregorio C, Borghi F, Sala E, Scarselli A, Pedroni M, Foroni M, Benatti P, Roncucci L, Ponz de Leon M, Percesepe A. Methylation pattern of different regions of the MLH1 promoter and silencing of gene expression in hereditary and sporadic colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2001; 31: 357-361.

Merlin JL, Perkins G, Lièvre A, Ramacci C, Emile JF, Boige V, Bibeau F, Bouché O, Penault-Llorca F, Laurent-Puig P. Additional value of EGFR downstream signalling phosphoprotein expression to KRAS mutation for response prediction to cetuximab in colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4126.

Moscattello DK, Holgado-Madruga M, Emlet DR. Constitutive activation of phosphatidylinositol 3 – kinase by a naturally occurring mutant epidermal growth factor receptor. *J Biol Chem.* 1998; 273: 200-6.

Mross K, Frost A, Benkelmann R, Kuhlmann J, Büchert M, Fasol U, Milenkova TP, Tessier J, Krebs AD, Fischer R. A randomized open-label phase I study to assess the effect of vandetanib on vascular permeability in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4113.

Munoz A, Salut A, Pericay C, Garcia C, Roca J, Duenas R, Rivera F, Alonso V, Alonso M, Falco E. Phase II trial of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab followed by bevacizumab plus erlotinib : XELOBER trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 15078.

- N -

Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer.* 2001; 37(suppl 4): 9-15.

- O -

Ortholan C, François E, Thomas O, Benchimol D, Baulieux J, Bosset JF, Gerard JP. Role of radiotherapy with surgery for T3 and resectable T4 rectal cancer : evidence from randomized trials. *Dis Colon Rectum.* 2006; 49: 302-10.

- P -

Park JG, Kim IJ. Hereditary colorectal cancer. *Korean J Gastroenterol.* 2005; 45: 78-87.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.

Penault-Llorca F, Sabourin JC. Le pathologiste et EGFR en 2004, je t'aime moi non plus. *Ann Pathol.* 2004; 24: 416-26.

Penault-Llorca F. Récepteur du facteur de croissance épidermique : méthodes d'évaluation du statut et expression tumorale. *Bull Cancer.* 2003; 90 Spec No: S186-91.

Penault-Llorca F, Durando X, Bay JO. Valeur pronostique du récepteur du facteur de croissance épidermique. *Bull Cancer.* 2003; 90: S192-S196.

Pepper MS. Angiogenèse et morphogenèse de l'arbre vasculaire : de la biologie cellulaire à la Clinique. *Med Sci.* 2000; 16: 1378-86.

Perez N, Tournigand C, Mabro M, Molitor JL, Artru P, Canola E, Andre T, Louvet C, Krulik M, De Gramont A. Survie à long terme des cancers colorectaux métastatiques sous chimiothérapie par 5-fluorouracile = Long term survival in metastatic colorectal cancer treated with leucovorin and 5-fluorouracil. *Rev Med Interne.* 2004; 25: 124-8.

Ponz-Sarvisé M, Rodriguez J, Viudez A, Chopitea A, Calvo A, Garcia-Foncillas J, Gil-Bazo I. Epidermal growth factor receptor inhibitor in colorectal cancer treatment : what's new? *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 5877-87.

Price TJ, GebSKI V, van Hazel GA, Robinson BA, Broad A, Ganju V, Cunningham D, Wilson K, Tunney V, Tebbutt NC. International multi-centre randomised Phase II/III study of Capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev) and mitomycin C (MMC) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Final safety analysis of the AGITG MAX trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4029.

- Q -

Quehenberger F, Vasen HF, van Houwelingen HC. Risk of colorectal and endometrial cancer for carriers of mutations of the hMLH1 and hMSH2 gene : correction for ascertainment. *J Med Genet.* 2005; 42: 491-6.

- R -

Ray-Coquard I, Bachelot T, Saba Chadi, Confavreux C, Brantus JF, Rustam F, Ghesquière H, Sebban C, Biron P, Guastalla JP, Blay JY. Traitements anti-VEGF : un emploi universel? *Bull Cancer.* 2007; 94: S191-6.

Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegez F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Bercelli P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schwartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2003; 51: 3-30.

Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev.* 2000; 24: 134-42.

Résumé des Caractéristiques du Produit Vectibix®.

Rewinsky EK. Crossing the cancer cell membrane to improve clinical outcomes. *Oncologist*. 2003; 8 (suppl 3): 1-4.

Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome : meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1758-62.

Rudge JS, Holash J, Hylton D, Russell M, Jiang S, Leidich R, Papadopoulos N, Pyles EA, Torri A, Wiegand SJ, Thurston G, Stahl N, Yancopoulos GD. VEGF Trap complex formation measures production rates of VEGF, providing a biomarker for predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 18363-18370.

- S -

Sahakitrungruang C, Kanjanasilp P, Pattana-Arun J, Tantiphlachiva K, Rojanasakul A. Outcome of familial adenomatous polyposis : a retrospective study. *J Med Assoc Thai*. 2006; 89 (Suppl 3): S155-60.

Saltz L, Kies MS, Abbruzzese J, Azarnia N, Needle MN. The presence and intensity of the cetuximab-induced acne-like rash predicts increased survival in studies across multiple malignancy. *Prog Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003; 22: 204.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2000; 343: 905-14.

Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M, Chen HX. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer : the BOND-2 study. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4557-61.

Saltz LB, Rosen LS, Marshall JL, Belt RJ, Hurwitz HI, Eckhardt SG, Bergsland EK, Haller DG, Lockart AC, Rocha Lima CM, Huang X, DePrimo SE, Chow-Maneval E, Chao RC, Lenz HJ. Phase II trial of sunitinib in patients with metastatic colorectal cancer after failure of standard therapy. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4793-9.

Scartazzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites : implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 4772-8.

Seitz JF, Monges G, Le Treut YP, Delpero JR, Brandonne JM, Pienkowski P et al. Chimiothérapie adjuvante par 5-FU – acide folinique dans les cancers colorectaux : résultats à 10 ans de l'essai 8802 de la Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003; 27: A69.

Shibuya M. Vascular endothelial growth factor-dependent and -independent regulation of angiogenesis. *BMB Rep*. 2008; 41: 278-86.

Siegal CA, Sands BE. Risk factors for colorectal cancer in Crohn's colitis : a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12: 491-6.

Sjöqvist U. Dysplasia in ulcerative colitis-clinical consequences? *Langenbecks Arch Surg*. 2004 Oct;389(5):354-60.

Slattery ML, Levin TR, Ma K, Goldgar D, Holubkov R, Edwards S. Family history and colorectal cancer : predictors of risk. *Cancer Causes Control*. 2003; 14: 879-87.

Slimane K, Fayette J, Masmardi A, Perez A, Armand JP. Panorama des inhibiteurs du récepteur du facteur de croissance épidermique (à l'exclusion du ZD1839 et du C225). *Bull Cancer*. 2003 ;90 Spec No : S213-19.

Souglakos J, Kalykaki A, Vamvakas L, Androulakis N, Kalkabis K, Agelaki S, Vardakis N, Tzardi M, Kotsakis AP, Giarlbasanis J, Tsetis D, Sfakiotaki G, Chatzidaki D, Mavroudis D, Georgoulis V. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) plus cetuximab in patients with metastatic colorectal cancer who progressed after oxaliplatin-based chemotherapy. *Ann Oncol*. 2007; 18: 305-10.

Spano JP, Fagard R, Soria JC, Rixe O, Khayat D, Milano G. Epidermal growth factor receptor signalling in colorectal cancer : preclinical data and therapeutic perspectives. *Ann Oncol*. 2005; 16: 189-94

Starling N, Vasquez F, Cunningham D, Chau I, Ramos FJ, Saunders MP, Iveson TJ, Verkh L, Tursi J, Carrato A. Phase I study to evaluate the safety and efficacy of sunitinib in combination with FOLFIRI in treatment-naïve metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3563.

Ströhle A, Maike W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. *Med Monatsschr Pharm*. 2007; 30: 25-32.

Sung JJ, Chan FK, Leung WK, Wu JC, Lau JY, Ching J, To KF, Lee YT, Luk YW, Kung NN, Kwok SP, Li MK, Chung SC. Screening for colorectal cancer in Chinese : comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology*. 2003; 124: 608-14.

- T -

Tabernero J, Sastre Valera J, Delaunoy T, Cervantes A, Hendlisch A, Youssoufian H, Rowinsky EK, Wang G. A phase II study multicenter study evaluating the efficacy and safety of IMC-11F8, a recombinant human IgG1 anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (Mab), combined with 5-FU/FA and oxaliplatin (mFOLFOX-6) as first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4066.

Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, André T, Van Laethem JL, Sarlié P, Casado E, Verslype C, Valera JS, Tortora G, Ciardiello F, Kisker O, De Gramont A. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 5225-32.

Tabernero J. The role of VEGF and EGFR inhibition : implications for combining anti-VEGF and anti-EGFR agents. *Mol Cancer Res*. 2007; 5: 203-20.

Tejpar S. Risk stratification for colorectal cancer and implications for screening. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005; 68: 241-52.

Tsujinaka S, Kawamura YJ, Koniski F, Aihara H, Maeda T, Mizokami K. Long-term efficacy of preoperative radiotherapy for locally advanced low rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23: 67-76

- U -

Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la CA, Ruschoff J, Fischel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96: 261-8.

- V -

Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Schepotin I, Maurel J, Rougier P, Cunningham D, Nippgen J, Köhne C. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/LV with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the Crystal trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(suppl 18): 4000.

Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. Opan-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2007 May 1; 25(13): 1658-64.

Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 4097-106.

Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, Rougier P. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab : The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 2.

Vasen HF, Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer : a study of 22 kindreds in The Netherlands. *Am J Med.* 1989; 86: 278-81.

Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991; 34: 424-425.

Vasen HF, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH, Offerhaus GJ, Meera KP. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer : results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer.* 1995; 31A: 1145-8.

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology.* 1999; 116: 1453-6.

Verdecchia A, Francisi S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, Kunkler I; the EURO CARE-4 Working Group. Recent cancer survival in Europe : a 2000-02 period analysis of EURO CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 784-796.

Vignot S, Besse B, Soria JC, Moalano G, Spano JP. Stratégies anti-REGF, où en sommes-nous? *Bull Cancer.* 2006; 93: 13-8.

Von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 2007; 50: 839-55.

- W -

Watkins DJ, Jackson C, Chua Y, Chong G, Norman AR, Brown G, Mudan S, Karanjia N, Cunningham D. A prospective study of oxaliplatin and capecitabine (CapOx) in metastatic colorectal cancer (mCRC) with baseline stratification according to respectability status. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4024.

Wierzbicki R, Jonker DJ, Moore MJ, Berry SR, Loehrer PJ, Fox F, Katz T, Rowinsky EK, Youssoufian H. A phase II multicenter study of cetuximab monotherapy in patients with EGFR-undetectable refractory metastatic carcinoma (mCRC). *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4065.

Wildiers H, Guetens G, De Boeck G, Verbeken E, Landuyt B, Landuyt W, De Bruijn EA, Van Oosterom AT. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. *Br J Cancer.* 2003; 88: 1979-86.

Willet CG, Boucher Y, Di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, Chung DC, Sahani DV, Kalva SP, Kozin SV, Mino M, Cohen KS, Scadden DT, Hartford AC, Fischman AJ, Clark JW, Ryan DP, Zhu AX, Blaszkowsky LS, Chen HX, Shellito PC, Lauwers GY, Jain RK. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004; 10: 145-7.

- Y -

Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2: 127-37.

Yoon YS, Losordo DW. All in the family : VEGF-B joins the ranks of proangiogenic cytokines. *Circ Res.* 2003; 93: 87-90.

- Z -

Ziras N, Polyzos A, Kakolyris S, Xenidis N, Kentepozidis N, Athanasiadis A, Stergiou I, Androulakis N, Vamvakas L, Souglakos J. CAPIRI (capecitabine, irinotecan) + bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5 fluorouracil, irinotecan) + bevacizumab for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Interim analysis for safety of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 15008.

SITES INTERNET VISITES

<http://www.e-cancer.fr/>, consulté le 19 novembre 2008.

http://www.oncolor.org/referentiels/digestif/colon_acc.htm, consulté le 19 novembre 2008.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/erbitux/H-558-PI-fr.pdf>, consulté le 19 novembre 2008.

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avastin/H-582-PI-fr.pdf>, consulté le 19 novembre 2008.

DEMANDE D'IMPRIMATUR / 3158

Date de soutenance : 11 décembre 2008

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par Marie BOYE

Sujet : Les nouvelles approches thérapeutiques dans le traitement des cancers colorectaux métastatiques : les thérapies ciblées.

Jury :

Président : Monsieur le Professeur MERLIN

Juges : Madame Fadila CHERGUI

Monsieur le Professeur CONROY

Madame Monique DURAND

Vu,

Nancy, le 25 octobre 2008

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



M.
MERLIN



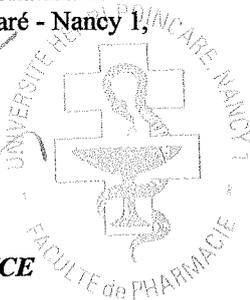
M.
MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 27 Oct. 2008

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,


Chantal FINANCE



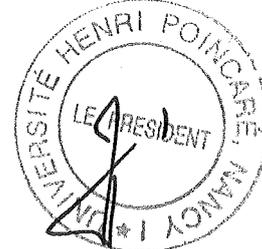
Vu,

Nancy, le 30.10.2008

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,



Jean-Pierre FINANCE



N° d'enregistrement :

N° d'identification :

TITRE

**LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES DANS LE
TRAITEMENT DES CANCERS COLORECTAUX METASTATIQUES :
LES THERAPIES CIBLEES**

Thèse soutenue le 11 décembre 2008

Par Marie BOYE

RESUME :

Avec trente-six mille nouveaux cas par an en France, les cancers colorectaux représentent un enjeu important de santé publique. Les campagnes de dépistage mises en place récemment facilitent le diagnostic de cette pathologie et amèneront un plus grand nombre de patients à recevoir un traitement.

Les chimiothérapies traditionnellement utilisées – 5-fluorouracile et acide folinique associés à l'irinotecan et l'oxaliplatine – ne parviennent pas toujours à des résultats concluants, notamment en cas de cancer métastatique. L'arrivée des thérapies ciblées représente un véritable espoir pour le traitement des cancers colorectaux métastatiques. Il s'agit de molécules qui vont cibler l'EGFR induisant une réduction de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse tumorale, de la mobilité et de l'envahissement cellulaire ainsi qu'une favorisation de l'apoptose, ou le VEGF entraînant une diminution de l'angiogenèse tumorale, de la perméabilité vasculaire et de la dissémination métastatique.

Ces nouvelles thérapies, utilisées seules ou en association aux chimiothérapies traditionnelles, transforment considérablement l'approche thérapeutique de ce type de pathologie et semblent avoir un bel avenir devant elles. Les recherches continuent et paraissent prometteuses.

MOTS CLES : Cancer – Côlon – Thérapies ciblées

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
		Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle