

## **ERBITUX® : Thérapie ciblée du cancer colo-rectal métastatique**

**(Dr P. TAILHEFER)**

### **Structure et mécanisme d'action.**

ERBITUX™ (Cetuximab) est un anticorps monoclonal chimérique homme souris qui se lie spécifiquement au domaine extra-cellulaire du facteur de croissance épidermique humaine (EGFR). Il est composé de la région Fv d'un anticorps murin anti-EGFR et des régions constantes IgG1 humaines (chaines lourdes et kappa). Il est produit par culture cellulaire d'un myélome murin.

Le Cetuximab se lie spécifiquement avec le récepteur de l'EGFR (HER1 ou c-ErbB-1) qui est présent à la fois sur les cellules normales et tumorales et inhibe la liaison du facteur de croissance EGF et du TGF- $\alpha$ . Le blocage du récepteur entraîne la non-activation des kinases associées au récepteur, une inhibition de la croissance cellulaire, une induction de l'apoptose, une diminution des métalloprotéinases de la matrice extra-cellulaire et une diminution de la vascularisation.

Le Cetuximab est actif sur les cellules exprimant ou sur-exprimant le récepteur EGFR. Les cellules n'ayant pas de sur-expression ne sont pas influencées.

### **Administration**

La dose habituellement recommandée de Cétuximab en association avec l'Irinotécan ou en monothérapie est de 400 mg/m<sup>2</sup> pour la première perfusion qui se déroule sur deux heures. La dose de maintenance hebdomadaire est de 250 mg. Une prémédication par un antagoniste H1 (par exemple 50 mg de diphenhydramine IV) est recommandée.

### **Réactions aiguës**

Des réactions aiguës très importantes ont été observées (2% des cas environ) lors de la première perfusion avec apparition rapide d'un syndrome d'un bronchospasme, d'un urticaire et/ou d'une hypotension. Des réactions moins violentes (frissons, fièvre, dyspnée) sont observées pour environ 15% des malades lors de la première cure.

## **Autres toxicités**

Un rash acnéiforme décrit comme de l'acné ou un rash maculo-papulaire ou pustulaire, ou un aspect de peau sèche desquamante est observé très fréquemment (jusqu'à près de 90% des malades) et s'explique facilement puisque l'anticorps atteint les cellules cutanées porteuses de récepteurs EGFR.

Il peut être peu important, modéré, sévère et concerner tout le corps. Une inflammation péri-unguéale est parfois observée, notamment au niveau des pouces.

Malheureusement, il semble que plus la réaction cutanée est importante, plus important est l'effet thérapeutique produit sur la tumeur. Ces troubles diminuent progressivement et en général totalement à l'arrêt du traitement.

Le rash cutané induit par les inhibiteurs HER1 n'est pas de l'acné (respect des glandes sébacées). La description recommandée est « adénite pustulo-papulaire associée à un traitement par inhibiteur HER1 ».

D'autres toxicités chroniques ont été décrites : un syndrome de poumon interstitiel, un syndrome septique, une insuffisance rénale, une déshydratation, de la diarrhée. Ces symptômes sont cependant peu fréquents.

## **Indications**

Le Cétuximab est utilisé, classiquement, en association avec l'Irinotécan (anti-topoisomérase I) dans les cancers du colon métastatique ayant résisté à une chimiothérapie première. Il peut être utilisé seul chez les patients ne supportant plus l'Irinotécan.

D'autres associations sont actuellement testées.

Il n'y a pas d'association bien claire entre la sur-expression d'EGFR exprimée par immuno-histochimie et les réponses observées, à la différence de ce qui est observé pour l'Herceptine™.