



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 5 juin 2007

Information presse

L'association de deux anticorps monoclonaux efficace dans le traitement du cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est un cancer digestif rare, mais dont le pronostic est généralement très sombre, d'autant plus qu'il est hautement résistant aux thérapies habituelles. Au Centre de Recherche en Cancérologie de Montpellier (CRCM), l'équipe d'André Pèlerin, Directeur de l'Unité Inserm 860 « Immunociblage et radiobiologie en oncologie », vient de démontrer l'efficacité de l'association d'anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs membranaires dans le traitement des cancers du pancréas. Cette thérapie innovante permet d'inhiber la prolifération des tumeurs et d'induire une rémission complète.

Ces anticorps monoclonaux sont actuellement utilisés dans le traitement de différents cancers. Ces résultats prometteurs devraient donc permettre de les associer rapidement dans le cadre d'une étude clinique sur des patients atteints de carcinome pancréatique.

Ces travaux sont disponibles en ligne sur le site de la revue *Clinical Cancer Research*.

Le cancer du pancréas ne représente que 3 % de l'ensemble des cancers, mais il est la cinquième cause de mortalité par cancer dans les pays occidentaux. Son pronostic est très mauvais. Même après un traitement chirurgical, le taux de survie à cinq ans est inférieur à 20 %. Les chances de survie sont particulièrement faibles dans les cas de tumeurs non opérables ou métastatiques.

De plus, les thérapies conventionnelles par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie ne montrent qu'une efficacité modeste sur les carcinomes pancréatiques et n'augmentent pas réellement les chances de survie. Par exemple, si la gemcitabine est maintenant reconnue comme traitement de référence des tumeurs très développées ou métastatiques, elle n'est responsable que de 5 à 10 % de réponses positives, avec un gain de survie n'excédant pas 3 mois. Les scientifiques cherchent donc de nouvelles cibles thérapeutiques pour développer des traitements plus efficaces.

Cibler deux récepteurs membranaires à la fois

L'équipe d'André Pèlerin, à l'Unité Inserm 860, s'est intéressée à deux membres de la famille HER de récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase : HER1 (EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor) et HER2. Dans la majorité des cas de carcinome pancréatique, ces récepteurs membranaires sont exprimés à la surface des cellules cancéreuses. Ils sont impliqués dans l'initiation et la progression des tumeurs.

Les chercheurs ont alors évalué *in vivo* l'impact d'un traitement associant deux anticorps monoclonaux (anti-EGFR et anti-HER2) dirigés contre ces récepteurs membranaires. Pour cela, ils ont étudié des souris porteuses de xénogreffes de carcinomes pancréatiques. Les chercheurs leur ont injecté, deux fois par semaine pendant quatre semaines, des anticorps anti-EGFR (matuzumab) et anti-HER2 (trastuzumab), soit seuls soit combinés.

Les résultats obtenus montrent que l'association des deux anticorps monoclonaux inhibe significativement la progression des tumeurs et peut induire une rémission complète. Cette

combinaison a un effet anti-tumoral supérieur à des doses quatre fois plus importantes d'anticorps seuls. *In vitro*, les chercheurs ont constaté une baisse de la phosphorylation des récepteurs membranaires EGFR et HER2, consécutive aux injections d'anticorps.

Aux portes de l'étude clinique

Ces résultats prometteurs devraient permettre la mise en place d'une étude clinique évaluant l'efficacité de l'association anti-EGFR et anti-HER2 sur des patients atteints de carcinome pancréatique. André Pèlerin précise que « cette phase clinique sera menée par le Dr Eric Assenat sous la direction du Professeur Marc Ychou, responsable de l'Oncologie Digestive au CRLC Val d'Aurelle - Paul Lamarque à Montpellier, en collaboration avec le Dr David Azria, oncologue radiothérapeute et membre de l'Unité Inserm 860 ».

Ces résultats sont d'autant plus remarquables que cette stratégie innovante d'association est aussi efficace sur les tumeurs n'exprimant que très faiblement HER2. Elle pourrait donc permettre de traiter d'autres cancers actuellement exclus des thérapies utilisant ces anticorps (plus de 60 % des cancers du sein par exemple).

Christel Larbouret a réalisé ces travaux dans le cadre de son doctorat avec le Dr David Azria, oncologue radiothérapeute. Elle est actuellement ingénieur de recherche au sein de l'Unité Inserm 860 « Immunociblage et radiobiologie en oncologie » dirigée par André Pèlerin au Centre Régionale de Lutte contre le Cancer (CRLC) Val d'Aurelle - Paul Lamarque à Montpellier. André Pèlerin est également le coordinateur du projet de création du Centre de Recherche en Cancérologie de Montpellier (CRCM), sous la tutelle de l'Inserm, du CRLC et de l'Université de Montpellier 1.

Ce nouveau Centre de Recherche, dont le thème est « Cibles moléculaires et thérapies des cancers » a pour vocation de mener des recherches fondamentales sur le cancer et de faciliter leur transfert vers la clinique. L'objectif final est de développer de nouvelles thérapies contre le cancer et de nouveaux outils de diagnostic, à partir de la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des tumeurs. Les trois axes de recherche sont : (i) Récepteurs nucléaires et cancers hormono-dépendants ; (ii) Profilage des tumeurs ; (iii) Anticorps thérapeutiques.

Ce dernier thème de recherche fait aujourd'hui l'objet d'une publication dans la revue *Clinical Cancer Research*. Ces travaux prometteurs s'inscrivent dans le cadre d'un partenariat avec les Laboratoires Merck (contrat de collaboration de recherche, prise de brevet en commun). Ils démontrent ainsi la nécessaire collaboration entre chercheurs « à la paillasse », cliniciens en contact avec les malades et laboratoires pharmaceutiques. Dans le cas des anticorps, une synergie entre ces différents acteurs de la recherche médicale permet de proposer, dans les meilleurs délais, des approches thérapeutiques innovantes aux malades.

➤ Pour en savoir plus

Sources

“In vivo therapeutic synergism of anti-EGFR and anti-HER2 monoclonal antibodies against pancreatic carcinomas”

Christel Larbouret¹, Bruno Robert^{1,6}, Isabelle Navarro-Teulon^{1,6}, Simon Thèzenas², Maha-Zohra Ladjemi¹, Sébastien Morisseau¹, Emmanuelle Campigna¹, Frédéric Bibeau³, Jean-Pierre Mach⁴, André Pèlerin¹, David Azria^{1,5}.

¹ Unité Inserm 860 « Immunociblage et radiobiologie en oncologie », Centre de Recherche en Cancérologie (CRC), Centre Régional de Lutte contre le Cancer (CRLC) Val d'Aurelle - Paul Lamarque, Montpellier.

² Unité de Biostatistiques, CRC, CRLC Val d'Aurelle - Paul Lamarque, Montpellier.

³ Département de Pathologie, CRC, CRLC Val d'Aurelle - Paul Lamarque, Montpellier.

⁴ Département de Biochimie, Université de Lausanne, 1066 Epalinges, Suisse.

⁵ Département de Radiothérapie, CRC, CRLC Val d'Aurelle - Paul Lamarque, Montpellier.

⁶ BR and INT contributed equally to this work.

Clinical Cancer Research, 1^{er} juin 2007 : on line.

Contacts chercheurs

André Pèlerin

Unité Inserm 860 « Immunociblage et radiobiologie en oncologie »

Centre de Recherche en Cancérologie de Montpellier

Tél. : 04 67 61 30 32 / 04 67 61 85 61

E-mail : apelegin@valdorel.fnclcc.fr