

# **CHOLANGIOPATHIE : DE LA PHYSIOPATHOLOGIE AU CIBLAGE THÉRAPEUTIQUE.**

*Docteur Olivier ROSMORDUC – Hôpital Saint-Antoine, Paris.*

Le cholangiocarcinome est un cancer dévastateur dont l'incidence augmente partout dans le monde. Le seul espoir de survie prolongé est la résection complète de la tumeur. Malheureusement, la majorité des patients se présente avec une maladie avancée ne permettant pas un geste chirurgical curateur. En outre, les chimiothérapies et radiothérapies conventionnelles n'ont pas montré d'effet significatif sur la survie à long terme (Khan, Lancet 2005). Plus récemment, la photothérapie dynamique associée au drainage biliaire a permis d'augmenter significativement la survie des patients bien qu'il s'agisse d'un traitement purement palliatif (Ortner, Gastroenterology 2003).

En conséquence, il existe un réel besoin de nouvelles chimiothérapies et de stratégies de traitement adjuvants pour le cholangiocarcinome. L'identification de cibles moléculaires impliquées dans la différenciation et/ou la prolifération des cellules biliaires devrait permettre le développement de traitements innovants à visée curative ou préventive

Le cholangiocarcinome extra-hépatique qui survient sur les voies biliaires de gros calibre est plus fréquent que le cholangiocarcinome intra-hépatique (Nekeeb, Ann Surg 1996). En outre, il est possible que des caractéristiques spécifiques des cholangiocytes provenant des voies biliaires de gros calibre (Alpini, Gastroenterology 1997 ; Kanno, Hepatology 2000) puissent prédisposer au développement du cholangiocarcinome en particulier au cours de processus inflammatoires chronique des voies biliaires (cholangite sclérosante, infection parasitaire, maladie de Caroli, kyste du cholédoque ou lithiasis intra-hépatique).

Dans les modèles expérimentaux de cholangiocarcinomes induits par le furane, l'homologue murin de erbB2/HER2, un récepteur orphelin de la famille du récepteur à l'EGF (EGFR) et Cox2 sont fortement surexprimés dans le parenchyme néoplasique des rats (Sirica, Am J Pathol 1977). D'autre part, les souris transgéniques surexprimant erbB2/HER2 développent des cholangiocarcinomes et des adénocarcinomes de la vésicule sur exprimant Cox2.

Il a été aussi rapporté que les acides biliaires activent le récepteur de l'EGF (EGFR) dans les hépatocytes en culture primaire mais aussi dans les cellules de cholangiocarcinome (Yoon, Gastroenterology 2001). Le mécanisme moléculaire de cette transactivation EGFR par les acides biliaires serait à la fois dépendant et indépendant des ligands connus de ce récepteur (Quiao, Mol Biol Cell 2001 et Yoon, Cancer Res 2002). En effet, l'EGFR est activé après action d'une protéase membranaire et libération de ligands tels que l'EGF, le TGF $\alpha$  et l'HB-EGF.

Une forte expression de erbB2/HER2 et de Cox2 dans des cholangiocarcinomes mais aussi dans des états pré-cancéreux tels la lithiasis biliaire intra-hépatique ou la cholangite sclérosante chez l'homme, suggère que l'expression de ces deux facteurs au moins pourraient être un événement précoce de la carcinogenèse biliaire en particulier au niveau des canaux biliaires de grand calibre, sites anatomiques préférentiels de localisation des tumeurs (Endo, Hepatology 2002). De même, une surexpression de cytokines inflammatoires comme l'IL6 est observée au cours des cholangites sclérosantes.

L'IL6 est capable de stimuler les cellules de cholangiocarcinome via la voie des MAP kinases suggérant que cette cytokine pourrait être un puissant mitogène à la fois pour les cholangiocytes normaux et tumoraux. Une surexpression de l'EGFR, observée dès le stade de carcinomes *in situ*, pourrait aussi jouer un rôle précoce dans la carcinogénèse biliaire.

De multiples autres altérations moléculaires ou génétiques ont été observées dans les cholangiocarcinomes et pourraient à plus long terme être utilisées pour une approche thérapeutique : mutations activatrices de K-ras typiquement au codon 12 (plus fréquentes dans les cholangiocarcinomes périphériques que hilaires), instabilités microsatellites, augmentation de la télomérase, inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, expressions aberrantes des mucines, augmentation des protéines anti-apoptotiques ou surexpression de gène impliquée d'angiogénèse (Sirica, Hepatology 2005).

De ces données moléculaires, il apparaît que trois gènes au moins (Cox2, EGFR et erbB2/HER2) pourraient représenter des cibles thérapeutiques potentielles non seulement pour un traitement curatif mais aussi peut-être à l'avenir à titre prophylactique dans certaines situations pathologiques inflammatoires chroniques des voies biliaires favorisant le développement du cholangiocarcinome.

Ces travaux de caractérisation moléculaire ont abouti à la mise en place d'un premier protocole multicentrique de traitement du cholangiocarcinome associant une chimiothérapie systémique ayant fait la preuve d'une relative efficacité et d'une bonne tolérance (Gemcitabine et Oxaliplatine) (André, Ann Oncol 2004) et d'un inhibiteur du récepteur de l'EGF (Cetuximab / Erbitux) (Projet INCA 2005-2006). A partir des résultats de cette étude et des suivantes, il devrait être possible de mieux préciser les facteurs de sensibilité à ces nouveaux inhibiteurs pour encore améliorer les futures stratégies thérapeutiques par une meilleure sélection des patients.

**Docteur Olivier ROSMORDUC**  
**Fédération d'Hépato-Gastroentérologie**  
**Service d'Hépatologie**  
**Hôpital Saint-Antoine**  
**INSERM U680**  
**Université Pierre et Marie Curie**  
**184, rue Faubourg Saint-Antoine**  
**75751 PARIS CEDEX 12**