

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES EN HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

J. BELAICHE (1), J. DELWAIDE (2), M. POLUS (3), E. LOUIS (4)

RÉSUMÉ : Dans cet article consacré aux progrès thérapeutiques dans le domaine de l'hépto-gastroentérologie, nous présenterons les nouveaux traitements biologiques qui ont permis des avancées significatives dans les traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), de l'hépatite C et en oncologie digestive.

MOTS-CLÉS : *Maladies inflammatoires intestinales - Hépatite C - Oncologie - Biothérapie*

Les progrès conjoints de la biologie moléculaire et de la biotechnologie ont permis le développement, au cours de la dernière décennie, de traitements biologiques visant à agir sur des médiateurs de plus en plus ciblés. Dans le domaine de l'hépto-gastroentérologie, ces nouveaux traitements biologiques ont permis des avancées significatives dans les traitements des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, de l'hépatite C et en oncologie digestive.

ANTI-TNF α DANS LE TRAITEMENT DES MICI

L'INFLIXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN

L'infliximab (Remicade®) a été le chef de file de la série d'anticorps monoclonaux anti-TNF- α testés dans le traitement des MICI.

Traitement d'attaque

L'autorisation de remboursement de l'infliximab en Belgique a été accordée en décembre 2001 dans le traitement de la maladie de Crohn (MC) qui reste active malgré un traitement de 3 mois par corticoïdes et/ou immunosuppresseurs (IS) et dans le traitement de la MC fistulisée qui persiste après un traitement de 3 mois par antibiotiques et/ou IS. Ces indications sont tirées des résultats de 4 grandes études contrôlées. En traitement d'attaque, une perfusion de 5 mg/kg permet d'obtenir une réponse clinique chez 58% des patients à 2 semaines et une rémission complète dans 48% des cas à 4 semaines. La fermeture complète des fistules entérocutanées ou périnéales est observée chez 55% des malades

THERAPEUTIC UPDATE IN GASTROENTEROLOGY

SUMMARY : Advances in molecular biology and biotechnology allowed during the last decade, the development of biological treatments on more precise targets. New algorithms in inflammatory bowel diseases, chronic hepatitis C and digestive oncology exemplify the marked progresses afforded by these therapies.

KEYWORDS : *Inflammatory Bowel disease - Hepatitis C - Gastrointestinal oncology - Biological treatments*

traités par trois perfusions de 5 mg/kg à 0, 2 et 6 semaines.

Traitement d'entretien

Dans les formes inflammatoires se pose la question du traitement d'entretien dans la mesure où la rechute chez les répondeurs survient dans la plupart des cas de la 8ème à la 12ème semaines. Le re-traitement systématique toutes les 8 semaines par perfusion de 5 ou 10 mg/kg est supérieur à celui d'un traitement à la demande lors des rechutes comme l'a montré l'essai Accent -I (1). Dans cet essai, la poursuite du traitement par perfusion de 5 mg/kg toutes les 8 semaines a permis de maintenir la rémission chez 35% des malades à 1 an et la durée médiane de maintien en rémission était de 38 semaines. Le re-traitement systématique s'est avéré également supérieur en termes d'amélioration de la qualité de vie, de cicatrisation endoscopique, de sevrage en corticoïdes et de réduction du nombre d'hospitalisations. La question qui demeure à ce jour non résolue est combien de temps le traitement d'entretien doit (peut) être continué, d'autant qu'il n'existe pas de facteurs prédictifs bien établis de réponse au traitement et ce, même si plusieurs paramètres cliniques (âge jeune, atteinte colique, IS associés, non fumeur, maladie récente) et biologiques (CRP élevée) ont été associés à une meilleure réponse. Une stratégie possible, en cours d'évaluation par le GETAID mais qui reste à prouver, est d'arrêter l'infliximab chez les malades en rémission après un an de traitement et de poursuivre les IS. Dans les formes fistulisantes de MC, l'essai Accent II a montré que chez les patients ayant répondu au traitement initial, la durée médiane de maintien de la réponse était de 40 semaines chez les patients continuant à recevoir l'infliximab toutes les 8 semaines. En pratique clinique, compte tenu du taux de rechute élevé après arrêt de l'infliximab, il est probable qu'un traitement d'entretien au

(1) Professeur Ordinaire (2), Professeur de Clinique, (3) Chef de Clinique, (4) Professeur de Clinique, Maître de recherche au FNRS. Service d'Hépto-gastroentérologie, CHU Sart Tilman, Liège.

long cours par infliximab est nécessaire pour la majorité de ces malades, d'autant que l'importance pronostique de la disparition complète des trajets fistuleux à l'IRM périnéale n'est pas établie.

Traitement d'induction

Un traitement d'induction comprenant 3 doses à 0, 2 et 6 semaines est maintenant recommandé aux USA et a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) tant dans les formes réfractaires que fistulisantes. L'essai Accent I a, en effet, montré que le pourcentage de réponses cliniques à 10 semaines était supérieur chez les patients ayant reçu un traitement d'induction de 3 doses versus les patients n'ayant reçu qu'une dose (65% versus 52%). De plus, le traitement d'induction préviendrait la formation d'anticorps anti-infliximab (ATI) et la survenue de réactions d'intolérance immédiates ou retardées à la perfusion.

Traitement précoce

L'étude belgo-hollandaise a comparé une stratégie de traitement très précoce avec infliximab («Top Down») avec une stratégie standard («Step Down», dès échec des 5-aminosalicylés). Les résultats montrent une différence, en faveur de l'approche «Top Down» quand on considère le taux de rémission sans corticoïdes à 6 et 12 mois et le taux de cicatrisation muqueuse endoscopique à 2 ans (70% versus 20%, respectivement). Cette stratégie est intéressante car elle pourrait peut-être, si elle est confirmée, influencer le cours de la maladie.

L'INFLIXIMAB DANS LE TRAITEMENT DE LA RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE

L'autorisation de remboursement en Belgique a été accordée très récemment, en décembre 2006, dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH) modérée à sévère active définie par le score de Mayo et résistante à un traitement préalable d'au moins 3 mois par aminosalicylates et d'au moins 3 mois par corticoïdes et/ou IS. Deux larges essais contrôlés, réunis dans une seule publication et comportant au total 728 malades (ACT-1 et ACT-2), ont établi l'efficacité de l'infliximab dans le traitement de la RCH active modérée à sévère définie par un score Mayo (qui comprend un sous-score clinique et un sous-score endoscopique) entre 6 et 12. Dans l'essai ACT-1, après 3 perfusions d'infliximab aux semaines 0,2 et 6 à la dose de 5 mg/kg ou de 10 mg/kg, une réponse clinique à 8 semaines était observée dans 69% et 61%,

Tableau I : Principaux effets secondaires graves observés avec l'infliximab dans la série monocentrique de la Mayo Clinic (n = 500) (3)

Type	Pourcentage
Infections sévères	8,2%
Infections opportunistes	0,2%
Réactions retardées à perfusion	2,8%
Lupus induit	0,6%
Lymphome non Hodgkinien	0,2%
Décès	1,4%

respectivement, contre 37% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). Les pourcentages de malades en rémission clinique étaient de 39%, 32% et 15%, respectivement ($p < 0,001$). La cicatrisation endoscopique était observée dans 62%, 59% et 34%, respectivement ($p < 0,001$). Des résultats similaires étaient observés dans l'essai ACT-2. La poursuite de l'infliximab toutes les 8 semaines permettait le maintien sans rechute jusqu'à 54 semaines. Le traitement a permis un sevrage en corticoïdes, une amélioration significative de la qualité de vie et une diminution du nombre des hospitalisations par rapport au placebo (2).

EFFETS INDÉSIRABLES DE L'INFLIXIMAB

Depuis les premiers essais cliniques qui remontent à 14 ans, près de 850.000 patients ont été traités à ce jour à travers le monde. Bien que l'infliximab soit bien toléré chez la majorité des patients, des effets secondaires parfois graves (Tableau I) peuvent survenir, à type d'infection, de lupus induit, de réaction anaphylactiques lors de la perfusion, ou de réaction d'hypersensibilité retardée (3). Des infections graves ont été rapportées, notamment des pneumopathies et des sepsis, contre-indiquant temporairement le traitement. Elles constituent la cause la plus fréquente de décès. La survenue inhabituelle d'infections opportunistes et de tuberculoses graves, souvent extra-pulmonaires dont certaines mortelles et d'apparition précoce par rapport à la mise en route du traitement, ont été signalées dès l'introduction sur le marché du traitement par infliximab. La recherche d'une tuberculose latente ou active par la réalisation d'une intradermoréaction à la tuberculine, d'une radiographie pulmonaire et d'un bilan clinique soigneux doit systématiquement être réalisée avant de débiter le traitement. Le caractère chimérique immunogène de l'infliximab entraîne l'apparition d'anticorps anti-infliximab (ATI) qui sont à l'origine de réactions susceptibles de survenir lors des perfusions et d'une perte d'efficacité du traitement. Une prémédication par hydrocorti-

sone intraveineuse, avant chaque perfusion, et l'association d'un traitement IS permettent de réduire le risque de survenue de ces ATI. Des anticorps anti-nucléaires et anti-DNA double brin peuvent se développer dans 50% des cas, mais la survenue d'un authentique lupus est exceptionnelle, si bien qu'il n'y a pas de contre-indication à poursuivre le traitement chez les patients ne présentant pas de signes cliniques de lupus. D'autres maladies auto-immunes ont été signalées, en particulier de rares cas de sclérose en plaque, de névrite optique et de syndrome de Guillain-Barré. L'administration d'infliximab est déconseillée chez un patient aux antécédents personnels ou familiaux de sclérose en plaque. Plusieurs cas de cancers et lymphomes ont été rapportés chez des malades atteints de MC traités par infliximab, mais qui, par ailleurs, étaient aussi sous IS si bien que l'imputabilité de l'infliximab n'est pas établie.

AUTRES ANTI-TNF BIOLOGIQUES DANS LE TRAITEMENT DES MICI

L'étanercept (Enbrel®), protéine de fusion humanisée comportant deux récepteurs solubles du TNF p75 liée à un anticorps monoclonal, et l'onnercept, récepteur recombinant totalement humanisé du récepteur TNF p55 soluble, administrés tous deux par voie sous-cutanée, se sont révélés inefficace dans la MC.

Deux nouveaux anti-TNF dont l'efficacité a été démontrée dans la MC seront prochainement remboursés en Belgique le certolizumab (CDP 870, Cimzia®, UCB) et l'adalidumab (Humira®, Abbott).

Le certolizumab est un fragment Fab' humanisé et pégylé d'un anticorps spécifiquement dirigé contre le TNF α . Il serait moins immunogène et s'administre par voie sous-cutanée, ce qui constitue deux avantages par rapport à l'infliximab. Son efficacité a été démontrée dans la MC active modérée à sévère (4). Une réponse clinique était observée chez 64% des malades, 6 semaines après 3 injections sous-cutanées (S0, S2 et S4) de 400 mg de certolizumab. Le re-traitement systématique chez les répondeurs par 400 mg toutes les 4 semaines permettait de maintenir la rémission clinique dans 50% des cas à 26 semaines, y compris chez les malades qui avaient été traités par infliximab (Precise-2). Le taux de la CRP n'influait pas le taux de réponse. L'incidence globale des anticorps anti CDP 870 n'était que de 8%. De plus l'efficacité n'était pas influencée par l'association ou non à un IS.

Réponse immunitaire innée

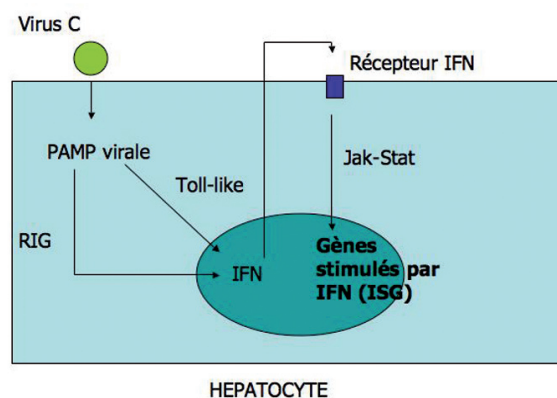


Figure 1: PAMP: éléments viraux (RNA et protéines) reconnus comme pathogènes par l'hépatocytes. Par deux voies (la voie de l'acide rétinolique, RIG, et la voie toll-like), les PAMP activent la production d'interféron (IFN) endogène. L'interféron n'agit pas directement sur le virus mais active, par l'intermédiaire de la voie Jak-Stat, des gènes, appelés gènes stimulés par l'interféron, qui sont responsables de l'effet antiviral. Environ 500 gènes sont ainsi activés. Le mécanisme d'action exact de ces gènes est inconnu. Il suffit d'une petite quantité d'interféron pour stimuler ces gènes. La thérapeutique par interféron mime la réponse immunitaire innée en activant, par la même voie que l'interféron endogène, les gènes stimulés par l'interféron.

L'adalimumab est un anticorps monoclonal anti-TNF α totalement humanisé de type IgG1, administré également par voie sous-cutanée. Son efficacité a été démontrée dans la MC active modérée à sévère, chez les malades « naïfs » comme chez des malades en échec ou intolérants à l'infliximab. Deux injections sous-cutanées de 160 et 80 mg à 2 semaines d'intervalle ont permis, dans un essai contrôlé récent (CLASSIC-I), d'obtenir un taux de rémission complète de 36 % à 4 semaines. Le re-traitement systématique à 40 mg par semaine ou toutes les deux semaines chez les malades ayant répondu à un traitement d'induction par 80 mg à S0 et 40 mg à S2 a permis, dans une étude très récente (CHARM), de maintenir la rémission à 12 mois chez environ 40% des malades versus 12% dans le groupe placebo, aussi bien chez les malades naïfs que ceux qui avaient déjà été traités par infliximab (5). En Belgique, ce traitement est actuellement autorisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et devrait pouvoir être prochainement disponible pour le traitement de la MC.

INTERFERON ET RIBAVIRINE DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE

MODE D'ACTION DE L'INTERFÉRON ET DE LA RIBAVIRINE

Au stade de l'hépatite C chronique, la virémie est maintenue stable par un équilibre entre la production continue de particules virales par les hépatocytes infectés, et la dégradation

continue de ces particules par des mécanismes encore peu connus. Le but des thérapeutiques est d'arriver à rompre cet équilibre, soit en réduisant la production de virus (médicaments antiviraux), soit en stimulant la clearance des cellules infectées par le virus (thérapeutiques immunomodulatrices).

L'interféron α , initialement essayé comme thérapeutique immunomodulatrice, joue en fait également un rôle antiviral. L'interféron endogène est une cytokine qui intervient de façon importante dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux (réponse immune innée) (Figure 1). L'interféron exogène (administré par injection sous-cutanée) mime cette réponse immune innée et crée dans la cellule cible du virus C, l'hépatocyte, un environnement favorable à l'élimination du virus. Il joue donc un rôle antiviral direct immédiat. Par ailleurs, l'interféron exerce également une action immunomodulatrice, en accroissant l'activité des cellules natural killer, des lymphocytes CD4 et CD8. Cette action immunomodulatrice accroît la capacité de l'organisme à entraîner une élimination progressive des hépatocytes infectés par le virus. L'interféron est une cytokine de courte durée de vie, ce qui nécessitait initialement son administration trois fois par semaine, voire quotidiennement. Ce problème a été surmonté en associant à l'interféron une molécule de polyéthylène glycol, dépourvue d'activité thérapeutique propre, mais dont l'apport réside en l'augmentation de taille de l'interféron, ce qui diminue sa clairance et permet de ne l'administrer qu'une fois par semaine. Il existe deux formes d'interféron pégylé α , l'interféron pégylé α -2a (Pégasys®), administré en une dose fixe de 180 μ g par semaine, et l'interféron pégylé α -2b (PegIntron®), administré à la dose de 1,5 μ g/kg par semaine.

La ribavirine (Rébétol®, Copégus®) est un analogue synthétique de guanosine. Elle n'agit pas directement comme un antiviral. Son efficacité pour inhiber la réplication du virus est, en effet, très modérée. Il semble qu'elle agisse en entraînant des erreurs dans la réplication du virus (en s'incorporant dans la polymérase virale), rendant celui-ci moins performant par rapport au virus naïf. Cet effet mutagène rendrait le virus moins susceptible d'infecter les hépatocytes encore indemnes de l'infection et participerait ainsi à la clairance virale. La ribavirine est administrée *per os*, quotidiennement.

EFFICACITÉ DE LA THÉRAPEUTIQUE

Globalement, 60 % des patients traités guérissent, c'est-à-dire que chez ces patients, la virémie devient indétectable, et reste indétectable à très longue échéance, probablement indéfiniment. Quoiqu'il ne soit pas impossible que des quantités infimes de virus restent présentes dans l'organisme des patients considérés comme guéris, les récurrences cliniquement ou biologiquement décelables sont très exceptionnelles, même des années après l'arrêt du traitement. L'efficacité du traitement dépend essentiellement du type de virus C impliqué. Il existe, en effet, 6 types de virus C différents (les génotypes). Les patients porteurs du virus C de génotype 1 doivent être traités par interféron pégylé et ribavirine pendant 48 semaines pour obtenir une guérison dans environ 50% des cas, alors que les patients porteurs du virus de génotype 2 ou 3 peuvent n'être traités que pendant 24 semaines pour obtenir une guérison dans 80% des cas. Les patients porteurs d'un virus de génotype 4 (le génotype prédominant en Afrique Centrale) doivent être traités pendant 48 semaines avec une réponse qui semble dépendre essentiellement de l'origine ethnique des patients; les patients d'Afrique Centrale répondent très nettement moins fréquemment au traitement (25% de guérison) que les patients d'origine caucasienne (75% de guérison) (6). Les patients porteurs d'un virus C de génotype 5 répondent très bien au traitement, avec 80% de guérison pour un traitement mené pendant 48 semaines (7). Il est possible que les rares patients porteurs d'un virus de génotype 6 répondent également favorablement à la thérapeutique, avec 60% de guérison (8).

Il s'agit néanmoins d'une thérapeutique qui entraîne, chez la plupart des patients, un certain nombre d'effets secondaires : syndrome grippal, troubles de l'humeur, asthénie, parfois troubles thyroïdiens avec hypo- ou hyperthyroïdie, généralement réversibles à l'arrêt du traitement, chute dose-dépendante des globules blancs ou des plaquettes, anémie hémolytique dose-dépendante. Il est, par conséquent, important de motiver les patients en cours de traitement pour réduire le risque d'interruption de la thérapeutique en raison d'une intolérance. Il est tout aussi important, inversement, de ne pas poursuivre une thérapeutique inutilement, si l'espoir d'amener une éradication virale est devenu très faible.

L'accent a donc été porté, ces dernières années, sur l'évaluation de facteurs qui, en cours de traitement, sont prédictifs d'une réponse ou d'une non réponse. Le progrès le plus marquant sur le plan clinique a été la démonstration que le traitement devait être considéré comme inefficace, et

par conséquent arrêté, chez les patients porteurs d'un virus de génotype 1 si la virémie après 12 semaines de traitement n'avait pas chuté d'un facteur 100 par rapport à la virémie initiale prétraitement. On tente également de réduire au maximum la durée du traitement pour les patients présentant des facteurs prédictifs favorables de guérison. Certaines études ont évoqué la possibilité de réduire la durée du traitement à 12 ou 16 semaines chez les patients porteurs d'un génotype 2 ou 3; d'autres ont montré qu'un traitement de 24 semaines pourrait être suffisant chez les patients porteurs d'un génotype 1 avec faible charge virale, pour autant que la recherche virémique après 4 semaines de traitement soit négative (réponse virale rapide).

Les efforts sont poursuivis, par ailleurs, pour améliorer la performance des traitements pour certaines catégories de patients : patients avec cirrhoses décompensées, patients transplantés, patients dialysés, patients co-infectés par le virus HIV, patients toxicomanes. Enfin, pour le plus grand nombre de patients, des recherches qui probablement apporteront des bénéfices appréciables sont celles tendant à adapter les schémas thérapeutiques, non pas seulement à la nature du virus, mais également aux caractéristiques propres du patient, en multipliant les paramètres individuels (race, stéatose, diabète ou résistance à l'insuline, prise modérée d'alcool, surcharge en fer, degré de la fibrose hépatique).

FUTUR THÉRAPEUTIQUE

La recherche concernant la mise au point de nouvelles molécules antivirales a connu une expansion importante ces dernières années. Le cycle de réplication du virus est mieux connu (pénétration du virus dans l'hépatocyte par l'intermédiaire d'un récepteur situé sur la surface de l'hépatocyte, transport du virus vers le réticulum endoplasmique, translation en une polyprotéine, clivage de cette polyprotéine en une dizaine de protéines par des protéases et des peptidases, réplication du RNA viral, assemblage puis excrétion du virus par l'hépatocyte). Pour chacune de ces étapes, des cibles potentiellement accessibles à la thérapeutique ont été définies (9).

Les progrès dans le développement de nouveaux médicaments ont été lents initialement, en raison de l'absence de cultures cellulaires permettant d'étudier *in vitro* l'influence de ces médicaments potentiels sur la réplication virale. Au cours de ces dernières années, cet obstacle a été en partie levé par la mise au point de systèmes permettant d'étudier le virus *in vitro*. Des antiviruses spécifiquement dirigés contre le virus C ont

été élaborés (ces molécules ont reçu récemment l'acronyme STAT-C, pour Specifically Targeted Antiviral Therapy). Les programmes les plus avancés actuellement concernent des antiprotéases et des antipolymérase dirigées spécifiquement contre des protéases et des polymérase virales, essentielles pour la réplication du virus. Les premières études montrent que ces thérapeutiques, utilisées en monothérapie, sont efficaces pour inhiber la réplication virale. Ces molécules sélectionnent néanmoins des populations virales résistantes, ce qui réduit rapidement l'efficacité thérapeutique. Il vient d'être montré, par contre, que l'effet des antipolymérase et des antiprotéases était amélioré par l'utilisation conjointe d'interféron, avec ou sans ribavirine. Ces futurs antiviraux seront donc plus que probablement utilisés, dans un premier temps, de façon combinée avec l'interféron et la ribavirine. Il est donc vraisemblable que l'interféron et la ribavirine vont rester à la base des thérapeutiques futures.

À côté de ces recherches concernant des thérapeutiques spécifiquement dirigées contre le virus C, l'intérêt pour les molécules immunomodulatrices se poursuit. Des interférons améliorés sont en cours d'évaluation (par exemple, interféron lié à de l'albumine, ce qui en augmente la demi-vie; interféron gamma; interféron oméga). On peut espérer que ces interférons apporteront un gain d'efficacité. Il est peu probable néanmoins que leurs profils de risque soient nettement améliorés par rapport aux interférons actuels. Un intérêt est accordé également aux agonistes des récepteurs Toll-like qui stimulent la production d'interféron endogène. Un effet antiviral a été démontré avec ces molécules, et il est espéré que leur profil de risque sera amélioré par rapport aux interférons classiques exogènes. Une autre approche est de stimuler une réponse immune cellulaire dirigée contre l'enveloppe virale par l'injection répétée d'un vaccin thérapeutique composé de protéines d'enveloppe du virus C. Cette approche a été développée par une firme belge avec des résultats décevants en terme d'efficacité antivirale, mais peut-être plus encourageants en terme de freination de la progression de la fibrose.

Enfin, il est possible que la perspective d'un vaccin préventif soit moins éloignée que l'on pensait. Une importante avancée a été réalisée cette année par la mise au point d'un vaccin induisant une forte réponse immune cellulaire qui a permis de protéger des chimpanzés de l'apparition d'une hépatite aiguë après injection intraveineuse du virus C (10).

LES THÉRAPIES CIBLÉES EN CANCEROLOGIE DIGESTIVE

Les thérapies dites « ciblées » constituent une évolution majeure de la cancérologie moderne, et de la cancérologie digestive en particulier. Le terme « thérapies ciblées » désigne des traitements dirigés contre des cibles moléculaires présentes et déterminantes dans la transformation néoplasique de la cellule. De nombreuses cibles potentielles sont exploitées dans des programmes de recherche ouvrant un vaste horizon de développement. L'exemple du cancer colo-rectal métastatique est remarquable. En effet, en cancérologie digestive, c'est particulièrement dans cette maladie que les thérapies ciblées ont été validées par des essais cliniques randomisés de phase III. Dans les cancers colo-rectaux métastatiques, deux voies d'approche ont démontré leur efficacité : d'une part, les molécules ciblées sur le récepteur EGF (Epidermal Growth Factor), le cetuximab et le panitumumab, d'autre part, l'anticorps monoclonal anti-VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor), le bevacizumab.

LES ANTI-EGF RÉCEPTEURS

La prolifération cellulaire est un phénomène complexe sous la dépendance de nombreux facteurs propres à la cellule ou extérieurs à celle-ci. Parmi ces facteurs, l'EGF est un puissant stimulant de la croissance cellulaire. Cette protéine se fixe sur un récepteur à la surface de la cellule. Ceci va entraîner la transduction d'un signal intracellulaire, amenant à une cascade d'événements qui vont aboutir à la prolifération cellulaire, à l'inhibition de l'apoptose, à des phénomènes d'invasion. Le récepteur à l'EGF (EGF-R) est surexprimé à la surface des cellules cancéreuses de la plupart des tumeurs solides digestives, ce qui en fait une cible séduisante pour le traitement.

Dans le cancer colo-rectal, le cetuximab (Erbix®) a démontré une efficacité chez des patients multi-traités devenus réfractaires à la chimiothérapie, en deuxième et troisième ligne de traitement. L'étude BOND a montré que la combinaison d'un anti-EGF-R à une chimiothérapie donnait de meilleurs résultats que l'anti-EGF-R seul, comme si ces molécules étaient capables de restaurer la chimiosensibilité d'une tumeur réfractaire (11). Le panitumumab a également démontré son efficacité chez des malades progressifs après deux lignes de chimiothérapie dans une étude *versus* placebo (12). Ces molécules sont actuellement utilisées en troisième ligne de traitement. Des études sont en cours pour valider leur intérêt en association avec la

chimiothérapie dès la première ligne de traitement du cancer colo-rectal en maladie avancée, et même en phase adjuvante après résection à visée curatrice (étude PETACC 8).

LES ANTI-VEGF

L'angiogénèse, c'est-à-dire la capacité complexe de former des micro-néo-vaisseaux, est un mécanisme essentiel dans la croissance tumorale. Ce concept fondamental est connu depuis des décennies (13). De nombreuses substances participent à ce phénomène, en particulier la famille du VEGF (Vascular Endothelium Growth Factor) (14).

Le bevacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal humanisé, anti-VEGF qui capture le VEGF circulant sécrété par la cellule, l'empêchant de se fixer sur son récepteur membranaire. Le bevacizumab a été le premier traitement anti-angiogénèse à démontrer une activité en cancérologie. Cet anticorps monoclonal a montré, en association avec la chimiothérapie, une réelle efficacité en première ligne thérapeutique dans le cancer colo-rectal métastatique. L'essai clinique de phase III d'Hurwitz et al. a démontré la supériorité de l'association de 5-FU bolus-irinotécan plus bevacizumab par rapport à 5-FU bolus-irinotécan plus placebo, en termes de réponse objective mais surtout de survie globale, avec un bénéfice médian de presque 5 mois (20,3 mois versus 15,6 mois, $p < 0,0001$) (15).

D'autres voies d'inhibition de la voie VEGF/VEGF-R sont possibles comme les anticorps anti-VEGF-R ou des médicaments oraux inhibiteurs des tyrosine-kinases, actifs au niveau de la partie sous-membranaire du récepteur au VEGF. Enfin, d'autres drogues ont un spectre plus large comme le SUTENT (anti-PDGF-R, VEGF-R et KIT), le sorafenib (anti-RAF et VEGF-R), le ZD6474 (anti-VEGF-R et EGF-R). Ces médicaments font l'objet d'essais en cours.

Un autre exemple remarquable de traitement ciblé en oncologie digestive est celui des tumeurs stromales (GIST) par l'imatinib (Glivec®). Les tumeurs stromales gastro-intestinales sont des tumeurs dont l'incidence est faible (1 à 2 cas pour 100.000 habitants). Elles sont développées à partir des cellules de Cajal. Ces tumeurs se caractérisent phénotypiquement par une expression des marqueurs CD34 et du récepteur tyrosine kinase, appelé Kit (CD117). La protéine Kit, produit du proto-oncogène c-Kit, est donc un récepteur à activité tyrosine kinase qui présente dans les GIST une mutation activatrice. Dans cette maladie, l'anomalie moléculaire ciblée est donc directement responsable de la transforma-

tion néoplasique. L'imatinib est un inhibiteur de la fonction tyrosine kinase impliqué dans la transformation néoplasique et possède une activité anti-tumorale établie (16). Historiquement, les tumeurs stromales, actuellement bien définies par leur profil immuno-histochimique, n'étaient pas différenciées des sarcomes abdominaux. Le traitement de chimiothérapie et de radiothérapie est peu effectif. L'imatinib a considérablement amélioré le pronostic de ces tumeurs en maladie avancée. Avant le Glivec®, la survie à un an était de l'ordre de 35%. Elle est actuellement de 90%, avec des taux de réponse tumorale de l'ordre de 60 à 70% (16,17). Le traitement par imatinib est le premier traitement d'une tumeur solide qui a pu démontrer une efficacité importante par un impact direct sur l'anomalie causale du processus néoplasique.

La possibilité des thérapies ciblées permet d'ouvrir de nouvelles perspectives dans la stratégie de traitement des cancers digestifs. Toutes ces drogues, validées notamment pour le cancer colo-rectal, sont actuellement testées dans d'autres tumeurs digestives. Nous devons toutefois rester attentifs aux toxicités limitantes de ces nouveaux traitements. Bien que d'action plus ciblée, les biothérapies, en particulier anti-angiogéniques, ont une morbidité dont il faut tenir compte. L'effet indésirable le plus fréquent du bevacizumab est l'hypertension artérielle, parfois associée à une protéinurie. D'autres effets secondaires graves sont également possibles (perforations digestives, accidents thrombo-emboliques artériels), mais plus rares (2 à 5%). Les anti-EGF-R, cetuximab et panitumumab, ont une toxicité cutanée qui n'est pas limitante mais qu'il faut apprendre à gérer. L'autre aspect du problème est un facteur de coût qui ne doit pas être un frein, mais qui doit imposer des règles de prescription rigoureuses.

CONCLUSION

Les traitements biologiques ont ouvert de nouvelles voies thérapeutiques. Les progrès constants de la biologie moléculaire et de la biotechnologie permettent d'envisager le développement de nouveaux traitements de plus en plus ciblés sur des médiateurs spécifiques impliqués dans la physiopathologie des maladies, notamment digestives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rutgeerts P, Feagan B, Lichtenstein G, et al.— Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2004, **126**, 402-413.

2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan, et al.— Infliximab induction and maintenance therapy for active ulcerative colitis: the Act-1 and Act-2 studies. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 2462-2476.
3. Colombel JF, Loftus E, Tremaine W, et al.— The safety profile of infliximab in clinical practice in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*, 2004, **126**, 19-31.
4. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al.— A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP 870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 2005, **129**, 807-818.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al.— Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease : the CHARM trial. *Gastroenterology*, 2007, **132**, 52-65.
6. N'Kuize M, Delwaide J, Langlet P, et al.— A multicenter Belgian review of patients infected by HCV genotype 4. *Hepatology*, 2006, **44**, 1, 252A.
7. Delwaide J, Gérard C, Reenaers C, et al.— Hepatitis C virus genotype 5 in southern Belgium : epidemiological characteristics and response to therapy. *Dig Dis Sci*, 2005, **50**, 2348-2351.
8. Hui C, Yuen M, Sablon E, et al.— Interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C virus genotype 6: a comparison with genotype 1. *J Infect Dis*, 2003, **187**, 1071-1074.
9. Pawlotsky JM.— Therapy of hepatitis C : from empirism to eradication. *Hepatology*, 2006, **43**, S207-S220.
10. Folgori A, Capone S, Ruggeri L, et al.— A T-cell vaccine eliciting effective immunity against heterologous virus challenge in chimpanzees. *Nat Med*, 2006, **12**, 190-197.
11. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al.— Cetuximab monotherapy and cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **351**, 337-345.
12. Peeters M, Van Cutsem E, Siera S, et al.— A phase III multicenter randomized controlled trial of Panitumumab plus best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2006, **24**, abstract CP-1.
13. Folkman J.— Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N Engl J Med*, 1971, **285**, 1182-1186.
14. Hicklin DJ, Ellis LM.— Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 1011-1027.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al.— Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, **350**, 2335-2342.
16. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al.— Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 472-480.
17. Van Oosterom A, Judson I, Verweij J, et al.— Safety and efficacy of imatinib (STI-571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet*, 2001, **358**, 1421-1423.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Jacques Belaïche, service d'hépatogastroentérologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège (Belgique). email : jacques.belaiche@chu.ulg.ac.be.