



# Place des traitements anti-angiogéniques dans la maladie de Rendu-Osler

Sophie Dupuis-Girod<sup>1</sup>, Sabine Bailly<sup>2</sup>

1. Service de génétique et Centre de référence national sur la maladie de Rendu-Osler, Hospices civils de Lyon, Hôpital de l'Hôtel-Dieu, Lyon

[sophie.dupuis-girod@chu-lyon.fr](mailto:sophie.dupuis-girod@chu-lyon.fr)

2. Inserm U878, Commissariat à l'énergie atomique, Institut de recherches en technologies et sciences pour le vivant/LAPV, Grenoble

La maladie de Rendu-Osler (*Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia* ou HHT) est une maladie vasculaire héréditaire, rare mais ubiquitaire dont la fréquence est estimée à un habitant sur 6 000. Son diagnostic repose sur la présence d'au moins trois critères (critères de Curaçao [1]) parmi les suivants : le caractère héréditaire, les télangiectasies cutanées et muqueuses, les épistaxis et les malformations artérioveineuses (MAV) viscérales qui peuvent être pulmonaires, neurologiques cérébrales ou médullaires et hépatiques. Trois gènes responsables de la maladie de Rendu-Osler sont connus : Endogline (*ENG*), *ALK-1* et *SMAD 4* [2-4]. En 2007, la protéine de morphogénèse osseuse (BMP9) a été identifiée comme le ligand spécifique du récepteur ALK1 [2, 3]. Ces gènes sont impliqués dans la voie de signalisation du TGF $\beta$ . Les seuls traitements actuellement disponibles dans la maladie de

Rendu-Osler sont symptomatiques : traitement de l'anémie, traitement au laser, ou par embolisation ou utilisation de produits sclérosants des angiomes de la muqueuse nasale et digestive, vaso-occlusion des malformations vasculaires pulmonaires ou neurologiques, transplantation hépatique pour les formes hépatiques sévères avec retentissement cardiaque ou biliaire.

### L'angiogénèse

L'angiogénèse (*figure 1*) est un processus en plusieurs étapes qui peut être grossièrement divisé en deux phases :

1) au cours de la phase d'activation initiale, les cellules périvasculaires se détachent, la matrice extracellulaire est dégradée, les cellules endothéliales migrent dans l'espace extracellulaire, prolifèrent et s'organisent en structures tubulaires. Elle fait intervenir le facteur

de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF -vascular endothelial growth factor- avec son récepteur (VEGF-R1) et l'angiopoïétine 2 (ANG-2)) ;

2) cette phase est suivie par une phase de maturation et de stabilisation, lorsque les cellules endothéliales cessent leur migration et leur prolifération. La membrane basale est alors reconstituée et les cellules musculaires lisses (péricytes) sont recrutées et apposées aux néovaisseaux, formant ainsi la paroi du vaisseau. Elle fait intervenir le facteur de croissance dérivé des plaquettes sanguines (PDGF), l'angiopoïétine 1 (ANG-1), le *transforming growth factor-β* (TGFβ) et dernièrement le BMP-9 a également été impliqué avec son récepteur ALK-1 [4, 5].

Une hypothèse (figure 2) pour expliquer l'étiologie de la maladie de Rendu-Osler est qu'un défaut de la voie de signalisation ALK-1/Endoglin et donc de la phase de maturation ferait pencher la balance angiogénique vers la phase d'activation et donc entraînerait une réactivation de l'angiogenèse [5]. Ceci induirait une hyperprolifération endothéliale associée à une vasodilatation et une augmentation de la migration cellulaire entraînant la formation de malformations artérioveineuses. Ces processus ont déjà été observés chez le poisson zèbre, où l'inactivation d'*Acvr11* entraîne une prolifération endothéliale [6] et chez la souris, où le knock-out *Acvr11* entraîne la formation de malformations artérioveineuses qui peut être attribuée à une augmentation de la migration cellulaire endothéliale [7].

### Les traitements anti-angiogéniques

La thalidomide a été un des premiers médicaments connus pour son effet anti-angiogénique. La thalidomide inhibe deux cytokines pro-angiogéniques que sont le bFGF (*basic-fibroblast growth factor*) [8] et le VEGF, mais également la cox-2 qui induit l'expression de VEGF,

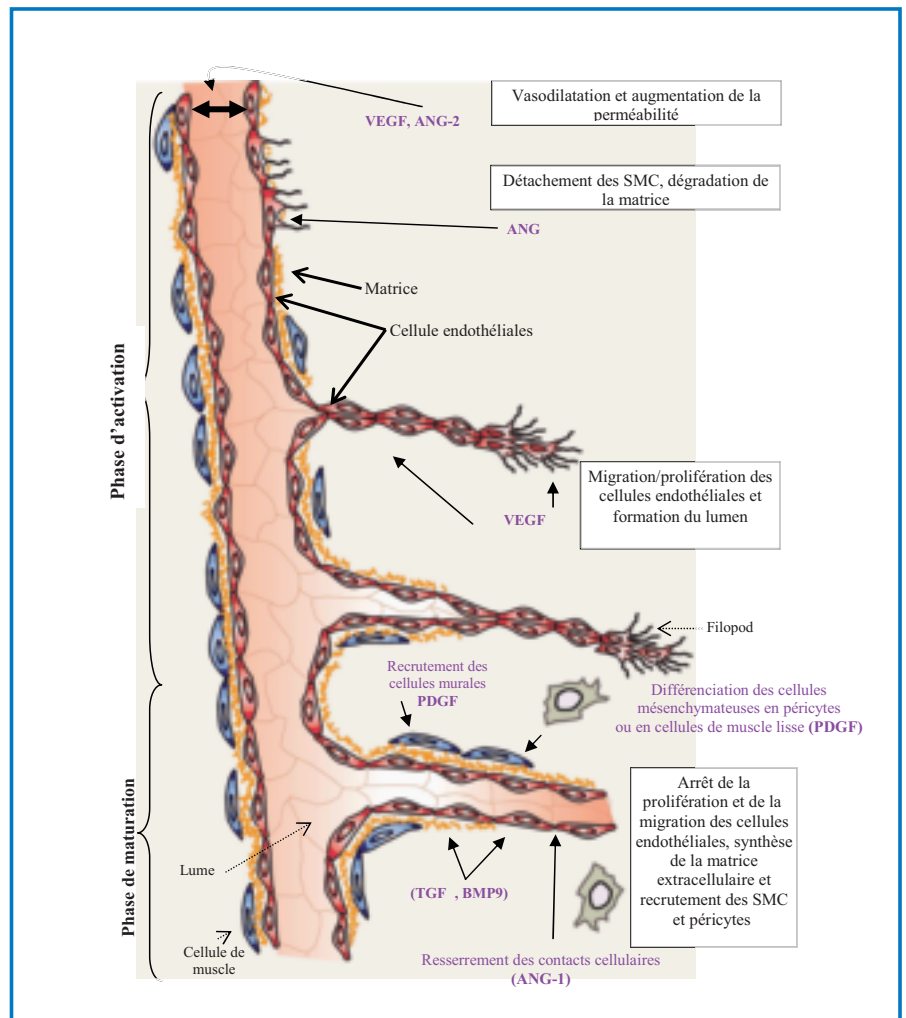


Figure 1. Angiogenèse.

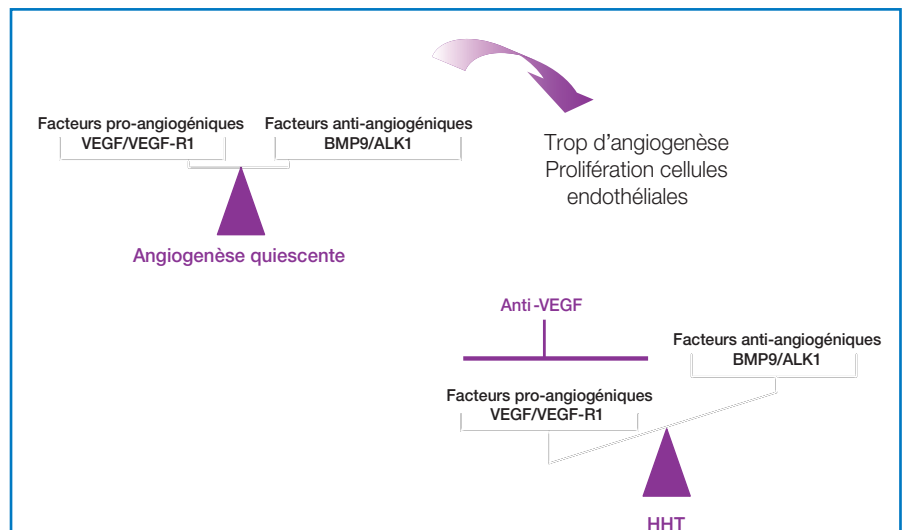


Figure 2. Balance angiogénique.

bFGF, TGF $\beta$  (*transforming growth factor-bêta*), et d'IL-6 [9]. Ces effets anti-angiogéniques sont maintenant utilisés pour le traitement du myélome [10], et une efficacité a pu être rapportée dans le traitement des angiodyplasies digestives diffuses [11] et dans la maladie de Rendu-Osler [12, 13]. Le lenalidomide semblerait également efficace et mieux supporté [14].

Les nouveaux traitements anti-angiogéniques utilisés dans le traitement des cancers auraient également une efficacité dans la maladie de Rendu-Osler. Plusieurs articles ont récemment rapporté une amélioration spectaculaire de patients ayant une maladie de Rendu-Osler par un traitement avec un anticorps anti-VEGF (bevacizumab). La première observation est celle d'un patient traité par bevacizumab pour un mésothéliome [15]. Ce patient a reçu 7 cures à la dose de 5 mg/kg/injection tous les 15 jours en complément d'une chimiothérapie. Ce patient était transfusé du fait de lésions digestives multiples. Une amélioration immédiate du rythme des transfusions a été observée. Les transfusions ont pu être arrêtées après 3,5 mois de traitement. Chez un deuxième patient, le traitement a été administré pour traiter une atteinte hépatique sévère de la maladie de Rendu-Osler, responsable d'un hyperdébit cardiaque lié aux shunts hépatiques, à la dose de 5 mg/kg tous les 15 jours sur une durée de 3 mois [16]. L'amélioration de l'état clinique et du débit cardiaque de ce patient a été

évidente. Une diminution du débit cardiaque a été notée après 3 mois de traitement ainsi que de la taille du foie et des signes d'hypertension portale (liés à des fistules artério-portes). Enfin, plus récemment, plusieurs cas ont été rapportés de patients atteints de maladie de Rendu-Osler compliquée d'épistaxis [17-20], avec une efficacité montrée, mais une rechute après quelques mois.

Une étude de phase II est en cours pour tester l'efficacité du bevacizumab dans les formes hépatiques sévères de la maladie de Rendu-Osler (Centre national de référence pour la maladie de Rendu-Osler, Lyon).

Les autres médicaments anti-angiogéniques : VEGF-trap, anticorps anti-récepteur du VEGF, antagonistes, inhibiteurs de la matrice métalloprotéinase, n'ont, pour le moment, pas fait l'objet d'études dans la maladie de Rendu-Osler.

## Conclusion

La place des traitements anti-angiogéniques dans la maladie de Rendu-Osler reste à étudier actuellement. Les données de la littérature ne permettent pas de connaître la tolérance ni l'efficacité du bevacizumab dans cette pathologie, même si les cas rapportés sont encourageants. Pour la première fois dans cette pathologie, il existe un espoir de traitement non symptomatique, mais qui intervient sur la physiopathologie de la maladie, c'est-à-dire sur le déséquilibre de l'angiogenèse responsable des malfor-

mations vasculaires. Toutefois, l'évolution après traitement et le risque de rechute sont des facteurs à surveiller.

## Remerciements.

Nous remercions le docteur Laurent David pour l'inspiration des illustrations.

## Références

1. Shovlin CL, et al. *Am J Med Genet* 2000 ; 91 : 66-7.
2. McAllister KA, et al. *Nat Genet* 1994 ; 8 : 345-51.
3. Johnson DW, et al. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 189-95.
4. Gallione CJ, et al. *Lancet* 2004 ; 363 : 852-9.
5. David L, et al. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009 ; 20 : 203-12.
6. Roman BL, et al. *Development* 2002 ; 129 : 3009-19.
7. Urness LD, et al. *Nat Genet* 2000 ; 26 : 328-31.
8. Gualandris A, et al. *J Cell Physiol* 1994 ; 161 : 149-59.
9. Gupta D, et al. *Leukemia* 2001 ; 15 : 1950-61.
10. Singhal S, et al. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1565-71.
11. Shurafa M, Kamboj G. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 221-2.
12. Kurstin R. *Oncology (Williston Park)* 2002 ; 16 : 21-4.
13. Perez-Encinas M, et al. *Haematologica* 2002 ; 87 : ELT34.
14. Bowcock SJ, Patrick HE. *Br J Haematol* 2009 ; 146 : 220-2.
15. Fliieger D, et al. *Ann Hematol* 2006 ; 85 : 631-2.
16. Mitchell A, et al. *Liver Transpl* 2008 ; 14 : 210-3.
17. Simonds J, et al. *Laryngoscope* 2009 ; 119 : 988-92.
18. Bose P, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2143-4.
19. Oosting S, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 931 ; author reply : 931-2.
20. Retornaz F, et al. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 931 ; author reply 931-2.