



# Physiopathologie de l'angiogenèse dans les myélodysplasies

Laurence Legros<sup>1</sup>, Pierre Fenaux<sup>2</sup>

1. Service d'hématologie clinique, Hôpital Archet, CHU de Nice

< [Legros.l@chu-nice.fr](mailto:Legros.l@chu-nice.fr) >

2. Service d'hématologie clinique, Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris 13, Bobigny

Les myélodysplasies (SMD) correspondent à un groupe hétérogène d'affections caractérisées par une atteinte monoclonale de la cellule souche hématopoïétique responsable d'une insuffisance qualitative de l'hématopoïèse. La physiopathologie des SMD est un processus complexe non encore entièrement établi mais il existe clairement une implication du microenvironnement médullaire [1, 2]. Un des principaux risques évolutifs des SMD est la transformation en leucémie aiguë myéloïde (LAM).

L'angiogenèse néoplasique est un processus complexe permettant le développement de nouveaux vaisseaux sanguins vers la tumeur en réponse à des facteurs angiogéniques sécrétés par cette dernière. Elle a été évoquée en premier lieu pour les tumeurs solides. Cependant, bien qu'elle apparaisse différente, cette angiogenèse néoplasique est impliquée également dans le développement des hémopathies et tout particulièrement dans les LAM.

C'est Aguayo *et al.* qui les premiers ont mis en évidence une augmentation de la densité vasculaire sur les biopsies ostéo-médullaires (BOM) de patients atteints de SMD et de LAM [3]. Cette observation, par la suite, a été confirmée et complétée par la démonstration d'une corrélation positive entre densité vasculaire élevée et survie plus courte [4]. Initialement, le rôle

de cette néoangiogenèse n'était pas défini de autant plus qu'il n'existait pas de corrélation significative entre la densité vasculaire et le pourcentage de blastes médullaires ou le type cytologique de la LAM. Cependant, il était intéressant de constater que la densité vasculaire diminuait significativement après chimiothérapie et ce d'autant plus que la rémission complète était obtenue, les vaisseaux sanguins retrouvant alors un aspect normal. Afin d'évaluer si cette augmentation de la densité vasculaire était en relation directe avec la présence des cellules transformées, la capacité angiogénique de surnageants de culture de blastes a été testée. Ces surnageants induisent effectivement non seulement la migration de cellules endothéliales mais aussi leur prolifération. C'est ainsi que plusieurs facteurs angiogéniques tels que le VEGF (*vascular endothelial growth factor*), le bFGF (*basic fibroblast growth factor*), le TGF $\beta$  (*tumor growth factor beta*), et l'angiopoïétine-1 ont été identifiés dans les surnageants de culture. Le VEGF est l'un des plus puissants facteurs angiogéniques connus. C'est un facteur de croissance des cellules endothéliales responsable de la prolifération et de la migration cellulaire. Il induit également une augmentation de la perméabilité vasculaire *in vivo*. La surexpression du VEGF dans des tumeurs solides, en renfor-

çant leur vascularisation, va favoriser l'augmentation de leur masse et leur capacité à métastaser. Le VEGF est sécrété par les précurseurs myélomonocytaires myélodysplasiques. De plus, le taux plasmatique de VEGF est corrélé au stade de la maladie puisqu'il est plus élevé dans les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB) que dans les anémies réfractaires simples [5]. Précisément, les blastes expriment à la fois le VEGF et ses récepteurs VEGF-R1 et VEGF-R2 permettant ainsi un phénomène d'autocrinie entretenant leur auto-renouvellement [3, 6]. Ainsi, le VEGF était non seulement un facteur de croissance des blastes mais également une protéine capable d'induire leur migration [7]. L'implication précise du VEGF dans la leucémogénèse n'est pas encore déterminée. Cependant, il semble avoir une action prépondérante puisque, *in vivo*, dans un modèle animal, la quantité de VEGF produite est directement corrélée à l'efficacité et à la rapidité de la prise de greffes leucémiques. Cela suggère que le VEGF sélectionne le phénotype blastique le plus résistant à l'apoptose et à la différenciation hématopoïétique. En parallèle, le VEGF pourrait également agir sur le stroma médullaire en favorisant une immunosuppression qui permettrait ainsi le développement tumoral. En effet, il inhibe non seulement la maturation des

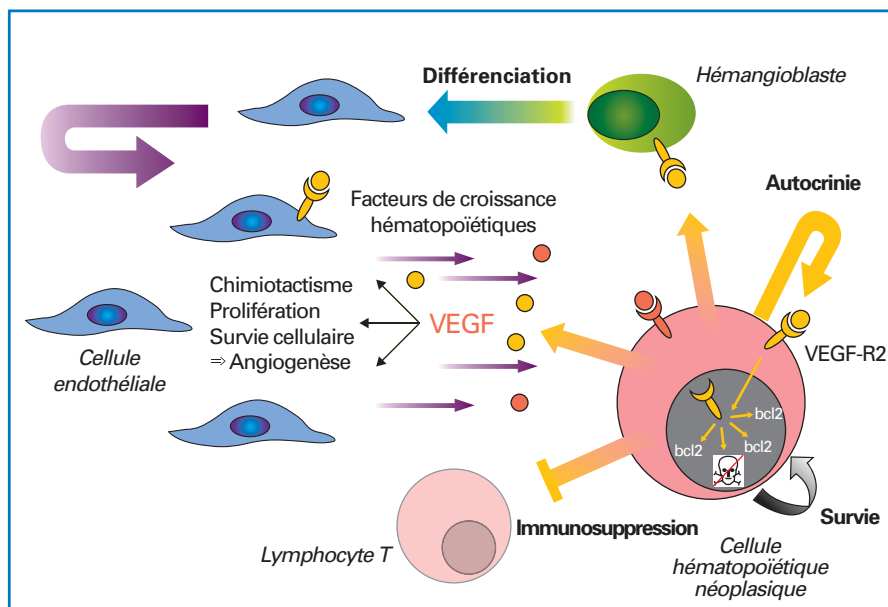
cellules dendritiques mais également celle des progéniteurs des lymphocytes T. De ces données, il peut être décrit un modèle d'angiogenèse dans les SMD différent du modèle d'angiogenèse décrit pour les tumeurs solides (figure 1).

En effet : 1) il existe un progéniteur commun aux cellules souches hématopoïétiques et aux cellules endothéliales chez l'adulte ; 2) il existe une interdépendance fonctionnelle entre les cellules souches hématopoïétiques et les cellules endothéliales au cours de l'hématopoïèse ; 3) il n'y a pas à proprement parlé de zone d'ischémie dans la moelle osseuse au cours des hémopathies malignes.

Les cellules souches hématopoïétiques normales (CSH) CD34+ expriment le VEGF-R2 et sécrètent du VEGF. Donc, ces caractéristiques également présentes sur les blastes médullaires leur confèrent un avantage de croissance pour : 1) permettre de continuer de proliférer dans des conditions limites d'apport nutritionnel en les protégeant de l'apoptose ; 2) induire une angiogenèse néoplasique susceptible de produire des facteurs de croissance nécessaires à leur prolifération ; 3) provoquer une immunosuppression diminuant la réponse anti-tumorale.

L'angiogenèse néoplasique pourrait donc reposer sur le détournement de la symbiose qui existe normalement entre cellules hématopoïétiques normales et cellules endothéliales.

Un point crucial encore à élucider est la place exacte de cette angiogenèse dans le développement des SMD. Est-elle induite par le relargage de cytokines inflammatoires ou bien réactionnelle à l'anémie par simple phénomène hypoxique ? Un travail récent tente d'apporter un début de réponse en montrant que l'angiogenèse pourrait avoir un rôle différent selon le



**Figure 1. Modèle d'angiogenèse dans les hémopathies myéloïdes. La cellule hématopoïétique néoplasique pourrait détourner la synergie qui existe normalement entre la cellule endothéliale et la cellule souche hématopoïétique. En produisant du VEGF elle pourrait induire une orientation de l'hémangioblaste vers la lignée endothéliale, une angiogenèse par les cellules endothéliales, une immunosuppression et un phénomène d'autocrinie qui favorise sa survie.**

stade du SMD [8]. Les auteurs émettent l'hypothèse qu'elle pourrait être le reflet d'une aggravation de la maladie plutôt qu'un initiateur de la transformation.

## Traitements à visée anti-angiogénique dans les SMD

### Thalidomide

La thalidomide est un sédatif hypnotique retiré du commerce en 1962, du fait de ses graves effets secondaires sur le développement fœtal liés à son action anti-angiogénique. Par la suite, la thalidomide a montré une efficacité dans des hémopathies pour lesquelles une angiogenèse excessive avait été décrite. Outre son action anti-angiogénique, elle agit également comme un modulateur de la réponse immunitaire et de l'adhésion cellulaire. La thalidomide, qui a notamment une efficacité significative dans les myélomes réfractaires à la chimiothérapie, a été ensuite

proposée dans les SMD. À des posologies de 150 à 400 mg/j, elle donne entre 25 et 35 % de réponses, principalement dans les SMD de faible risque, avec un délai médian de réponse de 8 à 14 semaines. Les réponses sont quasiment uniquement érythroïdes et la moitié des répondeurs deviennent indépendants en transfusion. Le facteur limitant principal est sa mauvaise tolérance clinique à court terme (sommolence, constipation, tremblement...), amenant à un arrêt rapide du traitement chez plus d'un tiers des patients, et à plus long terme (neurotoxicité). Des résultats récents du Groupe francophone des myélodysplasies (GFM) suggèrent que des faibles doses (100 mg/j) permettraient d'obtenir des taux de réponse de 25 à 30 % environ, avec une toxicité moindre.

Les études biologiques centrées sur l'angiogenèse ont été menées en parallèle des études cliniques. Elles confirment des taux plasmatiques élevés de VEGF chez les

patients atteints de SMD avant traitement [9]. Cependant, le phénotype d'expression du VEGF semble différent selon les patients, puisque les répondeurs ont un taux plasmatique avant traitement plus bas que les non répondeurs, suggérant que le taux de VEGF puisse être un facteur prédictif de réponse à la thalidomide [9]. De plus, il semble y avoir chez les répondeurs une corrélation inverse entre taux de VEGF et taux d'hémoglobine, laissant penser que l'augmentation de VEGF puisse être la conséquence de l'anémie *via* l'hypoxie induite. Par contre, quelle que soit la réponse à la thalidomide, aucune modulation de l'angiogenèse n'a été observée dans notre expérience, que ce soit par l'analyse de la densité vasculaire des BOM ou bien par la mesure des taux plasmatiques de facteurs angiogéniques [9]. Cependant, les effectifs de ces études restant restreints, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données.

## Lenalidomide

Le lenalidomide est dérivé de la thalidomide. Il en a perdu les effets toxiques (et notamment est peu ou pas tératogène) mais pas son mode d'action puisqu'il est toujours capable d'inhiber l'activité anti-angiogénique et le relargage de cytokines inflammatoires. Sa capacité à inhiber le TNF $\alpha$  est 2 000 fois supérieure à celle de la thalidomide. Il est par ailleurs capable d'induire la cascade de signalisation de récepteur à l'érythropoïétine, il active la co-stimulation des lymphocytes T. Enfin, il favorise l'adhésion des progéniteurs hématopoïétiques au stroma médullaire. En pratique clinique, il a tout particulièrement montré son efficacité dans les SMD de faible risque avec del(5q). En effet, on observe 76 % de réponses érythroïdes dont 68 % d'indépendance transfusionnelle

avec un délai de réponse médian de 4,7 semaines (extrêmes : 1-49 semaines) et une médiane de durée de réponse de 2,2 ans (extrêmes : 0,2-4,8 années). De plus, une diminution de la densité vasculaire sur les BOM des patients répondeurs a clairement été mise en évidence, sans qu'elle soit cependant associée à une modulation statistiquement significative des facteurs angiogéniques tels que le VEGF ou le FGF [10]. Dans les SMD de faible risque sans del(5q), la réponse érythroïde est observée dans 45 % des cas environ, dont 27 % d'indépendance transfusionnelle, et la durée moyenne des réponses est de 15 mois environ. Dans le cas des SMD avec del(5q) le mécanisme d'action du lenalidomide, s'il est possible qu'il comporte un effet anti-angiogénique, semble en grande partie être « ciblé », c'est-à-dire que le lenalidomide détruit de façon assez spécifique le clone porteur de la délétion 5q, même si les mécanismes de cette destruction sont mal connus.

## Autres médicaments

### à visée anti-angiogénique

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé, ce qui permet de diminuer son immunogénicité et d'augmenter sa demi-vie biologique. Il reconnaît toutes les isoformes du VEGF. Une phase pilote portant sur 15 patients atteints de SMD tous stades confondus a montré un taux de réponse globale de 20 %. Actuellement, le Groupe français des myélo-dysplasies (GFM) mène, avec le soutien de Roche, une étude dont le but est d'évaluer l'intérêt d'un traitement par bevacizumab chez des patients porteurs de SMD de score IPSS intermédiaire-1 et 2 ou élevé et présentant un excès de blastes médullaires compris entre 5 et 20 % ([www.gfmgroup.org](http://www.gfmgroup.org)). Le bevacizumab est administré à la dose de 5 mg/kg IV

toutes les 2 semaines pendant 12 semaines. Une augmentation de dose à 10 mg/kg toutes les 2 semaines pendant les 6 semaines suivantes est possible en absence de réponse hématologique à 12 semaines. L'AG3340 est un inhibiteur des métalloprotéinases. Une étude préliminaire a montré environ 23 % de réponses hématologiques.

## Conclusion

L'angiogenèse néoplasique pourrait donc reposer sur le détournement de la symbiose qui existe normalement entre cellules hématopoïétiques normales et cellules endothéliales.

Dans ce modèle d'angiogenèse spécifique aux hémopathies, il apparaît donc intéressant sur un plan thérapeutique de bloquer l'angiogenèse, privant la cellule néoplasique en même temps d'une source de nutriment et de facteurs de croissances hématopoïétiques. Contrairement à ce qui est décrit dans les tumeurs solides, une stratégie anti-angiogénique dans les hémopathies malignes pourrait avoir une action antitumorale directe. Il est donc important de développer la recherche thérapeutique à visée anti-angiogénique également dans les hémopathies malignes, domaine qui a été initialement moins développé alors qu'il pourrait être très prometteur sur le plan thérapeutique.

## Références

1. Coutinho LH, *et al.* *Br J Haematol* 1990 ; 75 : 16-25.
2. Gidali J, *et al.* *Stem Cells* 1996 ; 14 : 577-83.
3. Aguayo A, *et al.* *Blood* 2000 ; 96 : 2240-5.
4. Korkolopoulou P, *et al.* *Leukemia* 2001 ; 15 : 1369-76.
5. Brunner B, *et al.* *J Hematother Stem Cell Res* 2002 ; 11 : 119-25.
6. Bellamy W, *et al.* *Blood* 2001 ; 97 : 1427-34.
7. Dias S, *et al.* *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 511-21.
8. Keith T, *et al.* *Br J Haematol* 2007 ; 137 : 206-15.
9. Bouscary D, *et al.* *Br J Haematol* 2005 ; 131 : 609-18.
10. List AF. *Cancer Control* 2006 ; 13 (Suppl.) : 12-6.