

Hématologie

Myélome multiple, angiogenèse et VEGF : une nouvelle piste thérapeutique ?

Steven Le Guill, Jean-Luc Harousseau

Service d'hématologie clinique, CHU de Nantes - Hôtel-Dieu, Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 01
<steven.legouill@chu-nantes.fr>

La perturbation de l'angiogenèse médullaire au cours du myélome multiple (MM) n'est pas une découverte récente. À Londres en 1844 les docteurs Solly et Mc Birkett notaient déjà dans leur compte rendu d'autopsie concernant Sarah Newbury, l'un des premiers cas dont la cause du décès a été attribuée *a posteriori* au MM, l'abondance dans la moelle osseuse d'un type cellulaire particulier (*very clear, their edge being remarkably distinct, and the clear ovale outline enclosed one bright central nucleus, rarely two, never more*) au sein d'une intense vascularisation médullaire. Plus de 150 ans après la description des premiers patients et les constatations de Solly et Mc Birkett, quelle est la place des perturbations de l'angiogenèse et le rôle du VEGF/VEGF-R dans le MM et quelles implications thérapeutiques pouvons-nous en tirer ?

Rappels sur le myélome multiple

Aux États-Unis comme en France, l'incidence de la maladie est de 3,8 cas

pour 100 000 habitants/an. Le MM représente 15 % des tumeurs hématopoïétiques et 2 % de la mortalité par cancer. La médiane d'âge est supérieure à 65 ans.

Rappelons que le MM est caractérisé par une infiltration médullaire par des plasmocytes malins ayant la capacité de sécréter un type unique d'immunoglobuline (Ig le plus souvent G ou A) ou de chaîne légère kappa ou lambda. La présence en excès d'un contingent plasmocytaire tumoral dans le milieu médullaire conduit à la destruction progressive de la trame osseuse et à la réduction de l'hématopoïèse. La présence d'une Ig monoclonale dans le sérum est visualisée par une bande fine et étroite (ou « pic ») sur le tracé électrophorétique. Le type de l'Ig est défini par l'immunofixation. La chaîne légère (kappa ou lambda) de l'Ig est détectable dans les urines (protéinurie de Bence-Jones) par les mêmes techniques que celles utilisées dans le sérum.

Les symptômes les plus fréquents sont la fatigue et les douleurs osseuses. Les

complications rénales sont fréquentes et sont liées le plus souvent au dépôt de chaînes légères. Avec les fractures, les infections représentent une cause majeure de morbidité et de mortalité dans le MM.

Au plan thérapeutique, le MM est l'hémopathie maligne qui a le plus bénéficié ces dernières années d'avancées thérapeutiques majeures. Il est maintenant proposé aux patients les plus jeunes un traitement basé sur l'intensification thérapeutique avec un conditionnement par melphalan à forte dose suivi d'une réinjection de cellules souches hématopoïétiques autologues préalablement congelées (autogreffe). Pour les patients les plus âgés, l'association melphalan, prednisolone (schéma Alexanian) plus thalidomide est devenue la référence en première ligne. Cependant, ces lignes de traitement sont en cours de modification depuis l'apparition des nouvelles molécules comme le bortezomib et plus récemment le lenalidomide. Malgré ces progrès, tous les patients rechutent et le MM reste encore et toujours une pathologie incurable.

Place du VEGF dans les relations micro-environnement médullaire et cellules myélomateuses

Le rôle du VEGF dans le MM ne peut s'appréhender qu'en l'intégrant au sein des relations complexes reliant cellules myélomateuses et micro-environnement médullaire [1]. Le micro-environnement médullaire joue un rôle majeur dans l'oncogénèse et la résistance au traitement du MM. Le plasmocyte tumoral favorise et profite d'un cercle vicieux qui agit en modifiant le micro-environnement médullaire pour le profit de la tumeur. Le stroma médullaire, sous l'effet de la cellule tumorale, soutient directement la tumeur *via* des facteurs exogènes (IL-6, IGF1, VEGF, CD40/CD40L, TNF α ou encore SDF1 α) et les contacts entre

cellules (LFA1/ICAM1 ; VCAM1/VLA4, BAFF/APRIL...). De son côté, la cellule tumorale n'est pas en reste et agit sur les cellules stromales (*via* le VEGF, le TNF α ou encore le TGF β) pour entretenir ce soutien. Parmi les facteurs exogènes, l'IL 6 est la cytokine clé dans le MM. L'IL-6 est en très grande partie produite par les cellules du micro-environnement médullaire. L'IL-6 se lie à son récepteur exprimé à la surface des cellules myélomateuses puis active (*via* la gp130) la voie de transduction JAK2/STAT3 qui induit la synthèse de Mcl-1 (*figure 1*). Mcl-1 est une protéine anti-apoptotique de la famille Bcl-2 [2]. Pour ne pas entrer en apoptose la cellule myélomateuse doit exprimer un niveau minimum de Mcl-1 qui est une protéine cruciale pour la survie du plasmocyte malin. D'autre part, l'IL-6 active la voie Ras/MAPK/Erk qui

stimule la prolifération cellulaire. L'IL-6 protège donc la cellule myélomateuse de l'apoptose (spontanée et de l'apoptose chimio-induite) et soutient la prolifération tumorale. L'IL-6 induit aussi la synthèse de VEGF à la fois par les cellules tumorales et les cellules du micro-environnement médullaire. En retour, la stimulation par le VEGF des cellules du micro-environnement (principalement *via* le VEGF-R2) induit la production d'IL-6. L'un des premiers effets du VEGF dans le MM est donc de soutenir la cellule tumorale *via* l'IL-6 (*figure 2*).

Angiogenèse et effet du VEGF sur la cellule myélomateuse

Comme dans d'autres pathologies tumorales, le VEGF favorise l'angiogenèse. Dans le MM, l'angiogenèse peut être évaluée par la mesure de la densité des microvaisseaux (DMV) en immunohistochimie à partir d'une biopsie ostéo-médullaire. Cette évaluation n'est cependant pas faite en pratique courante. Plusieurs études ont démontré que l'augmentation de la DMV était corrélée à la progression de la maladie. Si l'on compare la DMV au stade de gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (un stade précoce de la pathologie) à celle au stade de MM, on observe une augmentation significative de la DMV. Il a aussi été démontré que l'évolution du stade de MGUS vers celui de MM s'associait à une perte de la capacité du milieu médullaire à inhiber l'angiogenèse sans modifier ni l'expression du VEGF-R à la surface des cellules tumorales ni le taux sérique du

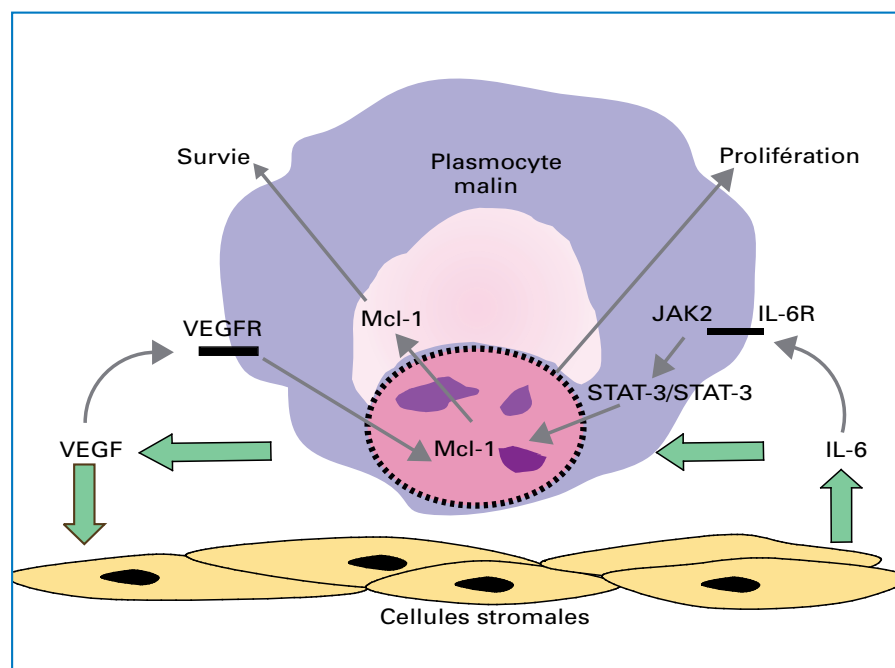


Figure 1. Boucle reliant le VEGF, IL-6 et cellules stromales.

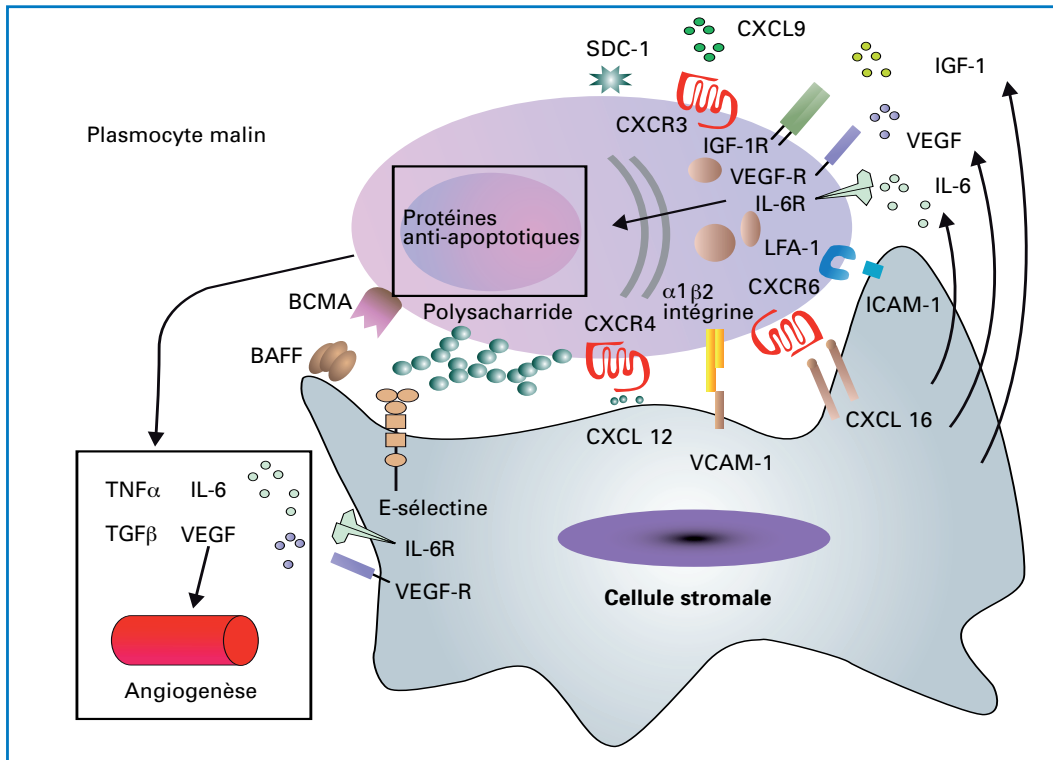


Figure 2. Représentation des relations entre la cellule myélomateuse et le micro-environnement médullaire.

VEGF. Au plan clinique, l'augmentation de la DMV et donc de l'angiogenèse est corrélée à un mauvais pronostic ce qui reflète un stade plus avancé de la maladie [3].

Au niveau de la cellule myélomateuse, la liaison du VEGF à son récepteur (principalement le VEGF-R1) active la voie PI3-kinase/Akt ce qui a pour effet de favoriser la migration et l'adhésion de la cellule tumorale au milieu médullaire. Le VEGF participe ainsi au *homing* de la cellule myélomateuse dans le micro-environnement médullaire qui est son environnement de choix. L'activation du VEGF-R par le VEGF active aussi la voie MEK/Erk conduisant à la prolifération tumorale. La prolifération induite par le VEGF reste cependant modeste en comparaison à celle induite par l'IL-6. Plus récemment,

nous avons démontré que la stimulation par le VEGF protégeait les cellules myélomateuses de l'apoptose induite par la privation de sérum. Cette action anti-apoptotique est liée à la capacité du VEGF d'augmenter l'expression de la protéine Mcl-1. Il a aussi été démontré que la stimulation par le VEGF de la cellule tumorale augmentait l'expression de la survivine qui est une autre protéine anti-apoptotique. Indépendamment de l'IL-6, le VEGF agit donc directement sur la cellule tumorale à la fois en s'opposant à l'apoptose et en favorisant la prolifération. Le VEGF agit aussi au niveau immunitaire en inhibant la maturation des cellules dendritiques, ce qui contribue à l'échappement de la cellule tumorale au système immunitaire.

Parmi les premiers traitements ayant une

action anti-angiogénique dans le MM, il faut citer la thalidomide. La thalidomide a été initialement évaluée dans le MM en raison de ses propriétés anti-angiogéniques. Entre autre action, la thalidomide conduit à un blocage du bFGF et du VEGF ce qui inhibe l'angiogenèse. Cependant, dans les premiers essais cliniques chez des patients en rechute, il n'y a pas eu de corrélation entre la réponse et la diminution de la DMV. Depuis, d'autres mécanismes d'action de la thalidomide ont été démontrés. D'autres thérapies ciblées sur le VEGF/VEGF-R (citons l'indazolylpyrimidine (GW654652), le SU5416 et SU11248, le PTK787/ZK222584, le AG013676, le ZD6474) ont aussi été évaluées *in vitro* avec succès dans le MM. Ces résultats prometteurs ont permis le passage à la phase clinique avec entre

autre le bevacizumab, l'indazolyypyrimidine seul ou en association. Il est encore trop tôt pour juger de l'efficacité clinique de cette approche, mais les années à venir nous diront si le VEGF/VEGF-R tiendra ses promesses comme cible thérapeutique dans le MM... (« Patience/Patience dans l'azur/Chaque atome de silence est la chance d'un fruit mûr » P. Valery).

Pour autant, il existe déjà une preuve thérapeutique du rôle potentiel du VEGF dans une autre hémopathie proche du MM liée aussi à un désordre plasmocytaire : le POEMS.

POEMS et VEGF

Rentrant dans le cadre des pathologies du plasmocyte et s'accompagnant aussi d'un pic monoclonal, le POEMS (acronyme anglo-saxon pour *Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M protein and Skin changes*) se distingue du MM par une présentation clinique et radiologique particulière associée à un meilleur pronostic. En 1996, l'équipe japonaise de Watanabe

démontrait que le taux sérique de VEGF était significativement plus élevé chez les patients atteints de POEMS en comparaison aux patients atteints de MM, de maladie de Waldenström ou de sujets sains. La même équipe démontrait par la suite que le VEGF pouvait être directement responsable du développement du POEMS [4]. Puis en 2005, Badros publiait le premier cas d'une patiente atteinte de POEMS et traitée avec succès par bevacizumab [5]. La boucle était bouclée. Ces études démontraient donc que le VEGF/VEGF-R pouvait participer activement aux dérèglements malins plasmocytaires sans autres cytokines ou facteurs exogènes.

Il est donc actuellement démontré que le VEGF/VEGF-R participe directement à la survie du plasmocyte (augmentation de l'expression de Mcl-1 et de la survivine) et à sa prolifération (activation de la voie *rk/MAPK*) et qu'il favorise le *homing* médullaire (activation de la voie *PI3k/Akt*) ce qui contribue à la résistance au traite-

ment. Indirectement, le VEGF/VEGF-R entretient aussi une relation de soutien à la synthèse de l'IL-6 créant ainsi un cercle vicieux de soutien à la tumeur. En parallèle, l'augmentation de l'angiogenèse (augmentation de la DMV) dans la moelle osseuse signe et accompagne la progression de la maladie.

Il existe donc un rationnel biologique pour mettre sur pied une approche thérapeutique ciblant le VEGF/VEGF-R dans le MM. À notre avis, cette approche ciblée ne doit se concevoir que dans le cadre d'une association thérapeutique plus large combinant anciennes et nouvelles molécules avec pour but de renforcer leur action tumorale en coupant la cellule myélomateuse du micro-environnement.

Références

1. Podar K, *et al. Blood* 2005 ; 105 : 1383-95.
2. Kumar S, *et al. Blood* 2004 ; 104 : 1159-65.
3. Le Gouill S, *et al. Blood* 2004 ; 104 : 2886-92.
4. Watanabe O, *et al. Lancet* 1996 ; 347 : 702.
5. Badros A, *et al. Blood* 2005 ; 106 : 1135.

