

# Angiogenèse et traitements anti-angiogéniques des hémopathies malignes

Fabrice Jardin

Département d'hématologie clinique et Unité Inserm U918, Centre Henri Becquerel, Rouen

<[fabrice.jardin@rouen.fnclcc.fr](mailto:fabrice.jardin@rouen.fnclcc.fr)>

**L'**angiogenèse des hémopathies malignes et les traitements anti-angiogéniques ont fait l'objet de nombreuses communications lors du 51<sup>e</sup> congrès de l'American Society of Hematology (ASH). Beaucoup de travaux ont souligné les caractéristiques de l'angiogenèse et leur implication dans la pathogénie ou le pronostic d'une grande variété d'hémopathies malignes. Toutefois, malgré un rationnel solide, les essais cliniques basés sur l'utilisation de molécules anti-angiogéniques en monothérapie ne démontrent pas encore clairement de bénéfice. Leur utilisation en combinaison avec la chimiothérapie ou des agents ciblés paraît beaucoup plus prometteuse.

## L'angiogenèse dans les lymphomes : une valeur pronostique maintenant validée

Une étude internationale analysant plus de 200 patients a montré que la densité vasculaire au sein des lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL), évaluée par l'expression du CD31 détecté par immunohistochimie (IHC), constituait un facteur pronostique important, indépendant de l'IPI (Index Pronostique International) ou du phénotype ABC/GCB (abst 1948). Des conclusions similaires ont été obtenues en évaluant l'expression du VEGF plasmatique par les cellules de Reed-Sternberg, puisque l'analyse de 252 patients avec maladie de Hodgkin

traités par ABVD +/- radiothérapie conclut à une valeur pronostique défavorable de l'expression du VEGF, indépendamment de l'IPI (abst 1561).

Le compte des cellules endothéliales circulantes matures (CEC) ou de leurs précurseurs (CEP) par cytométrie en flux à quatre couleurs pourrait constituer un reflet intéressant et facilement accessible de l'angiogenèse tumorale. Ainsi, on a rapporté, dans une étude incluant 38 patients avec LLC et 41 patients avec lymphome à cellules du manteau, un nombre plus élevé de CEC/CEP comparativement à une population contrôlée. Le compte de CEC/CEP décroît au cours de la chimiothérapie après obtention d'une rémission complète, suggérant que le comptage des CEC/CEP pourrait constituer un facteur important pour sélectionner les patients susceptibles de bénéficier de traitements anti-angiogéniques (abst 3941).

Il a été récemment montré que l'expression de HIF $\alpha$  (*Hypoxia inducible factor*) dans les DLBCL s'associe à un meilleur pronostic chez les patients traités par rituximab (R)-CHOP, mais n'a pas de valeur sous traitement par CHOP seul [1]. En montrant que HIF $\alpha$  régule positivement l'expression du CD20, et compte tenu du fait que la densité d'expression du CD20 peut moduler la sensibilité au rituximab, la même équipe propose cette fois une hypothèse biologique séduisante pour expliquer la valeur pronostique favorable de l'expression de HIF $\alpha$  (abst 1698).

## Traitements anti-angiogéniques dans les lymphomes : résultats des essais testant les inhibiteurs non spécifiques de kinases

Le sunitinib, un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) oral multicyclique (incluant VEGF-R1, VEGF-R2, Kit, Flt3...) a été testé en monothérapie chez des patients en rechute de lymphomes agressifs à la dose de 37,5 mg/jour en continu. Les résultats ont été relativement décevants, le traitement ne s'accompagnant pas de modification du taux de CEC ou de réponse clinique objective. La tolérance hématologique a été médiocre et a conduit à l'arrêt de cet essai (abst 2729). Des résultats plus encourageants ont été obtenus avec le sorafénib, autre ITK multicyclique (voie RAF/MEK/ERK, VEGF-R, PDGFR- $\beta$ , flt3...). Testé en monothérapie dans un essai de phase II chez des patients avec lymphome non hodgkinien (LNH) d'histologie variée en rechute (400 mg x 2/j), ce traitement a été bien toléré et s'est accompagné de 10 % d'améliorations cliniques objectives. Le pronostic des LNH-T est particulièrement péjoratif, justifiant d'évaluer des traitements alternatifs à la chimiothérapie classique, peu efficace. Le bevacizumab en combinaison avec le CHOP est en cours d'évaluation dans cette indication. Les résultats préliminaires de cette association présentent lors du congrès permettent d'évoquer la possibilité d'une toxicité cardiaque de fait de la survenue de quatre cas d'insuffisance cardiaque congestive (sur 33 patients) après des doses cumulées de doxorubicine de 300-400 mg/m<sup>2</sup>, suggérant la prudence dans l'utilisation de ce schéma thérapeutique à partir de quatre cycles de CHOP (abst 1671).

## Cibler l'angiogenèse dans les leucémies aiguës et les myélodysplasies : des résultats prometteurs

Les syndromes myélodysplasiques (MDS) sont caractérisés par une hyperplasie de l'angiogenèse médullaire. Le Groupe Français des MDS (GFM) a rapporté les

résultats d'un essai de phase 2 testant l'intérêt du bevacizumab (5 mg/kg/2 semaines) dans les anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB). Avec 20 patients inclus, l'efficacité biologique du traitement est suggérée par la diminution des concentrations sériques de VEGF ou de son expression médullaire. L'efficacité clinique est en cours d'évaluation, mais paraît limitée en monothérapie, suggérant un intérêt potentiel de l'association du bevacizumab à la chimiothérapie dans cette situation (abst 2770). Les propriétés anti-angiogéniques du lenalinoïde ont été particulièrement bien soulignées dans une étude portant sur les MDS avec anomalie 5q. Dans ce syndrome, après traitement par lenalinoïde, l'angiogenèse médullaire a été réduite de manière spectaculaire, comme en témoignait l'analyse de biopsies médullaires sériées. L'effet anti-angiogénique était directement corrélé à la réponse clinique et cytogénétique et inversement corrélé au risque de transformation (abst 3800).

Dans un modèle animal de leucémie aiguë myéloblastique, basé sur des xéno-greffes de chlorome, l'association du bevacizumab avec un nouvel agent ayant une action anti-tubuline (Oxi4503) a donné des résultats particulièrement impressionnants en induisant l'apoptose de la tumeur (abst 1031).

Le rôle des facteurs angiogéniques dans la leucémie myéloïde chronique n'est pas connu. Une étude a rapporté la décroissance des marqueurs sériques de l'angiogenèse après traitement par imatinib. De manière intéressante, le VEGF ne décroît pas en cas de résistance à l'imatinib et augmente même en cas de rechute (abst 2163).

## Myélome et angiogenèse : une association synergique pour des tumeurs plus agressives

L'angiogenèse du myélome a fait l'objet de nombreuses communications. À l'instar d'autres hémopathies, le rôle physiopathologique des CEC a été souligné. Leur nombre est plus élevé chez les patients avec myélome comparativement à des sujets sains. De manière inté-

ressante, il a été montré que ce nombre décroît sous melphalan puis augmente à nouveau à la fin de chaque cycle. Cet effet rebond n'est en revanche pas observé en cas de traitement avec le bortezomib ou le thalidomide, soulignant les propriétés anti-angiogéniques de ces molécules (abst 2807). On notera que les CEC de myélome diffèrent probablement des CEC de sujets sains ou de CEC de cordon, exprimant un profil protéique qualifié « d'hyper-angiogénique » (caractérisé par une expression d'une forme stable d'HIF $\alpha$ , de la vimentine, de l'annexine VI notamment) (abst 1812, 2825).

Des travaux ont également souligné la valeur pronostique des marqueurs de l'angiogenèse et leur lien avec l'agressivité du myélome. Ainsi l'atteinte osseuse et médullaire du myélome, bien visualisée par imagerie par résonance magnétique, s'accompagne d'une angiogenèse médullaire plus marquée et d'une augmentation de ses marqueurs sériques (abst 829). De manière plus pragmatique, un score pronostique basé sur les taux sériques de trois facteurs angiogéniques (bFGF, HGF et VEGF) a pu être établi à partir de 100 cas de myélome, ce score restant prédictif indépendamment de l'ISS (abst 2802).

## Une nouvelle famille d'anti-angiogéniques : les ségatalins

Soulignons pour conclure les travaux d'une équipe française (J. Rochette, Inserm-ERI12, Amiens) montrant les propriétés originales anti-angiogéniques de dérivés de *Vaccaria segetalis*, une plante connue par ailleurs pour ses propriétés anti-œstrogéniques. La ségataline A et son analogue structural possèdent une importante activité anti-angiogénique en réduisant l'expression du VEGF et en inhibant la signalisation des voies Akt/ERK. Ces résultats soulignent les liens étroits qui associent les activités anti-œstrogéniques et anti-angiogéniques. Ces substances pourraient s'avérer à terme des molécules intéressantes en cancérologie (abst 3038).

## Référence

1. Evens AM, et al. *J Clin Oncol* 2010 : sous presse.