

Paris, le 6 Avril 2010

Communiqué de presse

Un retour prometteur pour la thalidomide

La thalidomide, médicament au passé sulfureux, a cependant pu être progressivement réintroduite sur le marché pour le traitement de quelques pathologies. Des travaux, réalisés par Franck Lebrin et ses collaborateurs (Unité Inserm 833 "Angiogenèse embryonnaire et pathologique"), ont permis d'identifier une nouvelle cible d'action pour ce médicament : les cellules dites murales, que l'on retrouve autour des vaisseaux sanguins. L'étude clinique, réalisée sur 7 patients souffrant d'hémorragies vasculaires spécifiques, a démontré que l'administration orale de thalidomide réduit fortement les nuisances liées à la maladie. Leurs résultats paraîtront cette semaine sur le site de *Nature Medicine*, accessible à cette adresse :

<http://dx.doi.org/10.1038/nm.2131>

Un médicament qui défrayait la chronique il y a 50 ans est aujourd'hui source d'espoir pour contrôler la croissance des vaisseaux sanguins, facteur clé de l'extension des tumeurs et de la propagation des métastases cancéreuses. Il était prescrit notamment contre les nausées du premier trimestre de grossesse. Largement utilisée, la thalidomide s'est révélée avoir de terribles effets sur l'embryon. Des dizaines de milliers d'enfants présentèrent de lourdes malformations à la naissance (bras et jambes absents ou atrophiés). De premières observations dramatiques ont alarmé la communauté médicale et le médicament fut donc retiré du marché en 1961, lorsque ses effets délétères sur le développement du fœtus humain devinrent évidents.

Une renaissance sous surveillance

Cependant, la découverte de propriétés pharmacologiques originales, en particulier comme modulateur du système immunitaire, de l'inflammation et comme inhibiteur de la croissance des vaisseaux sanguins - ou angiogenèse - a conduit à reconsidérer l'intérêt de cette molécule dans certaines pathologies. Depuis quelques années, des études strictement encadrées sur le plan pharmacologique et toxicologique ont permis de montrer son efficacité dans le traitement des myélomes multiples, de la lèpre et du lupus érythémateux disséminé. En France, la thalidomide est

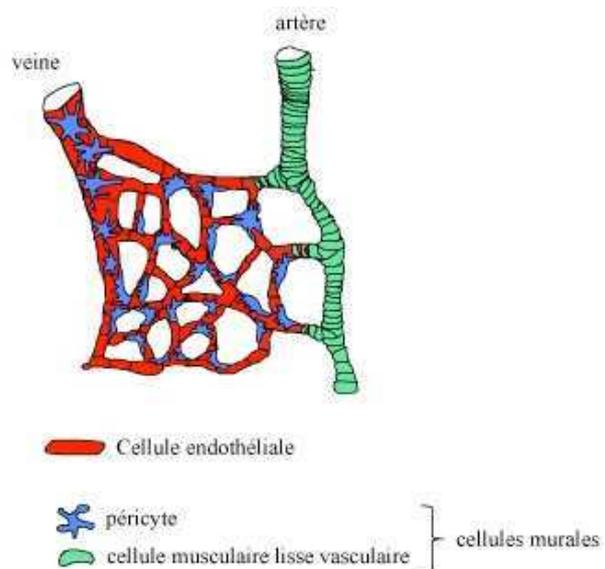
actuellement utilisée à l'hôpital pour soigner le myélome multiple. Par ailleurs, elle trouve des indications pour le traitement de maladies inflammatoires et hémorragiques comme la maladie de Crohn et pour quelques pathologies dermatologiques (aphtose sévère). Plus de 50 essais cliniques sont actuellement en cours dans le monde pour valider l'intérêt de la thalidomide dans le traitement des tumeurs solides¹.

Depuis la fin des années 90 l'effet inhibiteur de la thalidomide sur la croissance des vaisseaux sanguins est reconnu. En 2004, une étude avait montré ses effets bénéfiques de la thalidomide dans le traitement des saignements récurrents et sévères du tube digestif. Forts de ces constatations, les chercheurs de l'Inserm ont suggéré que la thalidomide peut corriger les symptômes de la maladie de Rendu-Osler (MRO). Cette maladie génétique rare, sans possibilité de traitement, est caractérisée par un défaut de communication entre les cellules endothéliales et les cellules murales au sein des vaisseaux sanguins. Fragilisés, les vaisseaux saignent en réponse à de légers traumatismes et la maladie se manifeste par des saignements répétés et spontanés au niveau du nez et du tube digestif, jusqu'à 30 fois par semaine.

Retour sur l'anatomie des vaisseaux sanguins :

Ils sont constitués de cellules endothéliales qui délimitent les contours du tube.

D'autres cellules, dites murales, forment une seconde couche. Ces dernières sont capitales pour la formation, la stabilisation et la fonction du vaisseau sanguin.



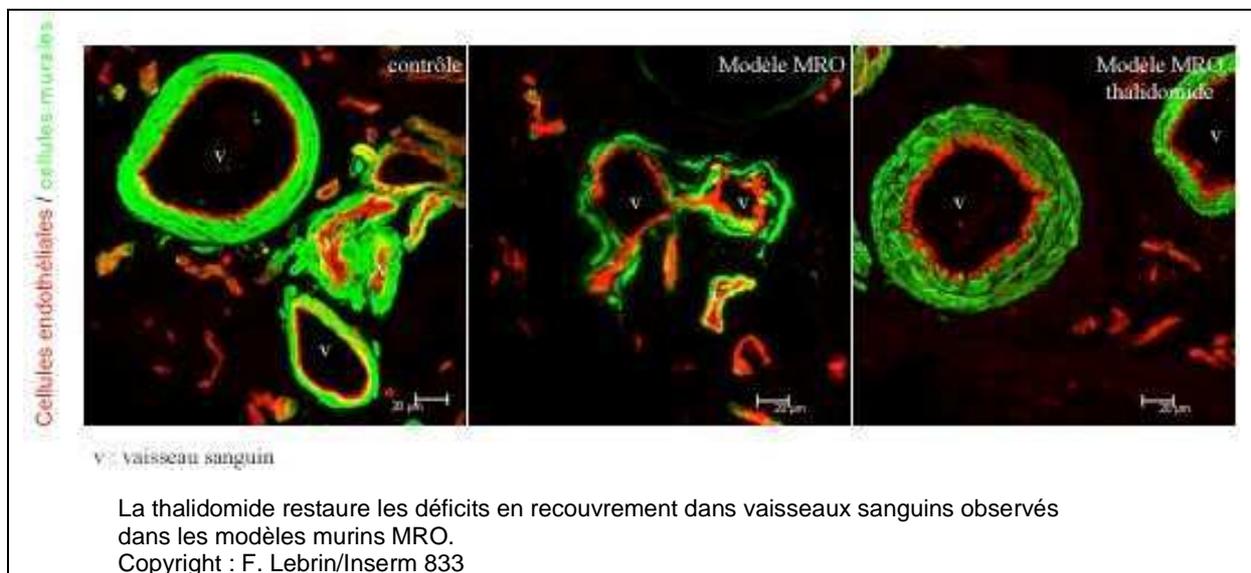
Copyright : F. Lebrin/Inserm 833

¹ On parle de tumeur solide par opposition aux cancers qui affectent les cellules sanguines, par exemple cancer du sein, du poumon, de la prostate...

La thalidomide compense les défauts de communication cellulaire

Les chercheurs ont suivi 7 patients atteints de MRO, âgés de 48 à 75 ans. Ils ont observé que l'administration orale quotidienne de 100 mg de thalidomide réduit fortement la fréquence et la durée des saignements de nez et permet d'éviter le recours à des transfusions sanguines pour pallier les anémies chez ces personnes (suivi de 6 mois à 5 ans). Cette étude a permis de détailler plus précisément le fonctionnement du médicament.

Alors qu'on considérait la thalidomide comme un simple « bloqueur » de la formation des vaisseaux, les résultats des chercheurs montrent qu'elle stimule, en fait, le recouvrement des vaisseaux sanguins par les cellules murales. Ce processus correspond à la maturation vasculaire. Sous thalidomide, l'interaction entre les cellules endothéliales et les cellules murales apparaît comme favorisée, contrôlant la densité du réseau vasculaire, le diamètre et la perméabilité des vaisseaux sanguins. *In fine*, la thalidomide, grâce à ses propriétés de stabilisation du réseau vasculaire, réduit les saignements associés aux malformations vasculaires spécifiques de la MRO.



Pour Franck Lebrin, « ces résultats doivent encore être confirmés dans un essai à plus large échelle, mais ils ouvrent des perspectives importantes dans le traitement des malformations vasculaires héréditaires par un ciblage des cellules murales. Ces nouvelles données suggèrent également que ce médicament pourrait agir sur le développement tumoral en stimulant la maturation du réseau vasculaire, un facteur qui semble favoriser la colonisation des tumeurs par les lymphocytes T tueurs capables de la détruire, la thalidomide étant également connue pour stimuler l'activité de ces lymphocytes T ». L'identification de ce nouveau mode d'action de la thalidomide pourrait donc aussi permettre de redorer quelque peu le blason du médicament, selon le chercheur.

Ces travaux ont été financés par la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), la Fondation Bettencourt, l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), le Netherlands Heart Foundation, the British Heart Foundation, the EU, SWORO and the BSIK program « Dutch Platform for Tissue Engineering » and HHT Foundation International.

Pour en savoir plus :

Source :

“Thalidomide stimulates vessel maturation and reduces epistaxis in individuals with hereditary hemorrhagic telangiectasia”

Franck Lebrin¹, Samly Srun¹, Karine Raymond², Sabrina Martin¹, Stieneke van den Brink³, Catarina Freitas¹, Christiane Bréan¹, Thomas Mathivet¹, Bruno Larrivée¹, Jean-Léon Thomas⁴, Helen M Arthur⁵, Cornelis J J Westermann⁶, Frans Disch⁶, Johannes J Mager⁶, Repke J Snijder⁶, Anne Eichmann^{1,8} & Christine L Mummery^{7,8}

1 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U833, Collège de France, Paris, France.

2 Institut Curie, Centre de Recherche, Centre National de la Recherche Scientifique UMR144, Paris, France.

3 Hubrecht Institute, Developmental Biology and Stem Cell Research, Utrecht, the Netherlands.

4 Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale U711, Paris, France.

5 Institute of Human Genetics, International Centre for Life, Newcastle University, Newcastle, UK.

6 St Antonius Hospital, Nieuwegein, the Netherlands.

7 Department of Anatomy and Embryology, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands.

8 These authors contributed equally to this work.

Advance Online Publication on [Nature Medicine](#)'s website on 04 April 2010

Contact chercheur :

Franck Lebrin

Unité Inserm 833, « Angiogénèse embryonnaire et pathologique »

Tél : 01 44 27 16 89

Email : franck.lebrin@college-de-france.fr

Contact presse :

Tél : 01 44 23 60 98

Email : presse@inserm.fr