

Conférence de presse

Première mondiale dans le domaine des angiomes :

Identification de la cause majeure
des malformations veineuses.

Une voie vers un traitement curatif.

Lundi 15 décembre 2008
Cliniques universitaires Saint-Luc

Communiqué de presse
15 décembre 2008

**Première mondiale dans le domaine des angiomes :
Identification de la cause majeure des malformations veineuses.
Une voie vers un traitement curatif.**

Le Laboratoire de génétique moléculaire du Pr Miikka Vikkula (Institut de Duve - anciennement ICP, Université catholique de Louvain) en collaboration avec le Pr Laurence Boon (Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc), vient de réaliser une percée scientifique importante dans le domaine des angiomes¹. Cette découverte est l'identification de la cause majeure des malformations veineuses² (aussi appelées angiomes caverneux). Elle est le résultat d'un travail de plus de quinze ans et d'une collaboration étroite entre chercheurs et cliniciens spécialisés dans l'étude des anomalies vasculaires. Elle ouvre la porte à de nouvelles perspectives de soins.

Les malformations veineuses représentent une pathologie complexe qui nécessite une prise en charge thérapeutique au long cours. En effet, il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique pour ce type de malformation dont la cause restait inconnue jusqu'à présent. Les patients doivent souvent recourir à plusieurs interventions sans pouvoir, dans la majorité des cas, être définitivement guéris.

L'étroite collaboration de quinze années de travaux et spécialisation des Pr Miikka Vikkula et Laurence Boon dans le domaine des angiomes ont amené leur équipe à identifier la cause des malformations veineuses chez 50% des patients. En recherchant les altérations dans les malformations veineuses traitées chirurgicalement, ils sont parvenus à identifier des changements dans le gène qui encode une protéine appelée TIE2. Ces changements ne sont présents que dans la malformation veineuse et sont ainsi non-héréditaires. Cette protéine TIE2 est présente sur les cellules (endothéliales) qui bordent la paroi interne des vaisseaux. Il s'agit d'un récepteur qui transmet des signaux de l'extérieur vers l'intérieur de ces cellules. L'équipe a également démontré que les changements observés dans les malformations veineuses causent une suractivation et localisation anormale de TIE2, et ainsi une signalisation et fonction perturbées de ces cellules qui bordent la paroi interne du vaisseau.

Traiter la cause de la lésion

La découverte de mutations somatiques dans la moitié des malformations veineuses sporadiques ouvre des perspectives pour un traitement plus spécifique, plus efficace et, nous l'espérons, moins invasif pour les patients. Un traitement ciblé sur la cause de la malformation devrait permettre de le débiter précocement, de freiner la croissance lente de la lésion qui pourrait être maintenue à un stade primaire où elle resterait petite et indolore et d'empêcher le développement de séquelles. Ce traitement remplacerait avantageusement la chirurgie et la sclérothérapie.

¹ Les angiomes comprennent des **tumeurs**, le plus souvent non malignes, et des **malformations** des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les tumeurs les plus fréquentes sont les hémangiomes connus sous le terme d'angiomes fraises, et qui disparaissent souvent spontanément vers l'âge de 6 ans. Les malformations grandissent avec la personne et ne disparaissent jamais. Elles se subdivisent en fonction du type de vaisseaux atteints.

² Nature Genetics: <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/index.html> (DOI: 10.1038/ng.272)

De tels projets sont promus par l'Union Européenne car les maladies rares, dont font partie les malformations veineuses, engendrent un coût économique important et une morbidité non négligeable. A l'heure actuelle, on estime que 27 à 36 millions de personnes (6 à 8% de la population) sont atteints de maladies rares en Europe³. Dans le but de promouvoir les connaissances des maladies rares en Belgique, le « Fund Rare Diseases and Orphan drugs » a été créé par la Fondation Roi Baudouin⁴.

La découverte a été faite par le Laboratoire de génétique moléculaire du Pr Miikka Vikkula dans l'Institut de Duve, étroitement associé au secteur des sciences de la santé de l'Université catholique de Louvain. Ces nombreuses recherches ont pu être réalisées grâce à la collaboration étroite avec le Pr Laurence Boon, chirurgienne plasticienne du Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc, et avec le soutien de plusieurs sources de financements telles que le gouvernement fédéral belge - PAI (Pôles d'attraction interuniversitaires), la Communauté française de Belgique - ARC (Action de Recherche Concertée), le NIH (National Institutes of Health des Etats-Unis), l'Union Européenne 6^e Programme Cadre (EUFW6), le F.R.S.- FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique) et le mécénat obtenu par l'Institut de Duve, dont la Loterie Nationale.

Contacts :

Cliniques universitaires Saint-Luc

Professeur Laurence Boon
Service de chirurgie plastique
Centre des Malformations vasculaires
laurence.boon@uclouvain.be
Tel : 02 764 14 03



Caroline Bleus
Service de communication
caroline.bleus@uclouvain.be
Tel : 02 764 11 99

Institut de Duve

Professeur Miikka Vikkula
Laboratoire de génétique moléculaire humaine
miikka.vikkula@uclouvain.be
Tel : 02 764 7496

Yolande de Selliers
Public Relations Management
yolande.de.selliers@icp.ucl.ac.be
Tel 02/764 75 87
www.deduveinstitute.be



Université catholique de Louvain

Isabelle Decoster
Attachée de presse
Service presse et communication
isabelle.decoster@uclouvain.be
Tel. 010 47 88 70 / 0486 426 220



³ Voir les documents : une approche stratégique pour l'UE 2008-2013 et le 2eme programme d'action communautaire dans le domaine de la santé (2008-2013)
http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_fr.htm.

⁴ www.kbs-frb.be

***Le Laboratoire de génétique moléculaire
Institut de Duve – Université catholique de Louvain***

**Première mondiale dans le domaine des angiomes :
Identification de la cause majeure des malformations veineuses.
Une voie vers un traitement curatif.**



Pr Miikka Vikkula

Les travaux du Pr Miikka Vikkula au sein de l'Université catholique de Louvain ont débuté dans la faculté de Médecine en 1997, lorsqu'il s'est intégré à l'Institut de Duve (anciennement ICP), étroitement associé au secteur des sciences de la santé de l'Université catholique de Louvain. Son but était de poursuivre et d'étayer ses travaux initiés à Harvard Medical School (Boston, Etats-Unis), lors de son post-doctorat, et de créer ainsi un nouveau groupe scientifique focalisé sur la génétique moléculaire humaine, domaine à cette époque, stricto-sensu, peu développé dans l'Institut de Duve.

Etant donné le caractère biomédical des recherches du Pr Miikka Vikkula, ses travaux se sont, dans un premier temps, fortement appuyés sur une étroite collaboration avec le Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc. Cette collaboration a permis un agrandissement progressif mais rapide du laboratoire et l'élaboration de nouveaux projets clinico-génétiques. Ces études ont abouti à l'identification de plusieurs gènes et mutations causales des anomalies vasculaires héréditaires (e.g. glomulin, VEGFR3, SOX18, RASA1,...). Ces études ont permis, d'une part, une meilleure classification des nombreux types et sous-types de malformations vasculaires connus et dès lors un diagnostic clinique plus précis, élément essentiel pour une prise en charge optimale des patients; d'autre part, une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les différents types de malformations, primordiale pour le développement de traitements innovants.

La découverte d'aujourd'hui

Les formes héréditaires ne représentent qu'environ 5 % des malformations veineuses (également connu sous le nom d'angiomes caverneux), leur immense majorité étant des cas isolés, encore appelés **sporadiques**. L'importance de la spectaculaire découverte de Miikka Vikkula et Laurence Boon réside dans le fait qu'ils ont pu identifier la cause d'environ la moitié de ces 95 % de malformations veineuses sporadiques, non héréditaires et inexpliquées jusqu'à présent¹.

¹ Nature Genetics: <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/index.html> (DOI: 10.1038/ng.272)

En effet, en analysant, après leur résection chirurgicale, les malformations veineuses d'un groupe de 57 patients sporadiques, les chercheurs ont découvert chez 28 d'entre eux (soit près de 50 %) des mutations dans un gène, appelé *TEK* (Figure). Des 28 patients, 24 présentaient une même mutation unique, provoquant le remplacement de l'acide aminé leucine en position 914 de la protéine par la phénylalanine (L914F). Les 4 autres patients présentaient une combinaison de deux mutations voisines l'une de l'autre, association rare mais décrite dans certains cancers du poumon. A la différence des mutations héréditaires, ces mutations, appelées somatiques, ne se retrouvent pas en dehors des malformations.

Le gène *TEK* encode une protéine appelée TIE2 (Figure). Cette protéine fait partie d'une structure complexe, présente sur les cellules que l'on appelle endothéliales, qui tapissent la paroi interne des vaisseaux sanguins. Il s'agit d'un récepteur pour les angiopoïétines. Celles-ci interviennent dans la transmission de signaux spécifiques de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule endothéliale, signaux de différenciation qui jouent un rôle capital dans le développement, l'intégrité et la stabilité des vaisseaux. L'équipe a également trouvé que dans les malformations veineuses qu'ils ont analysées, mais pas en dehors, la protéine TIE2 est plus active que normalement, provoquant des signaux de différenciation anormale, et localisée de façon différente à l'intérieur de la cellule.

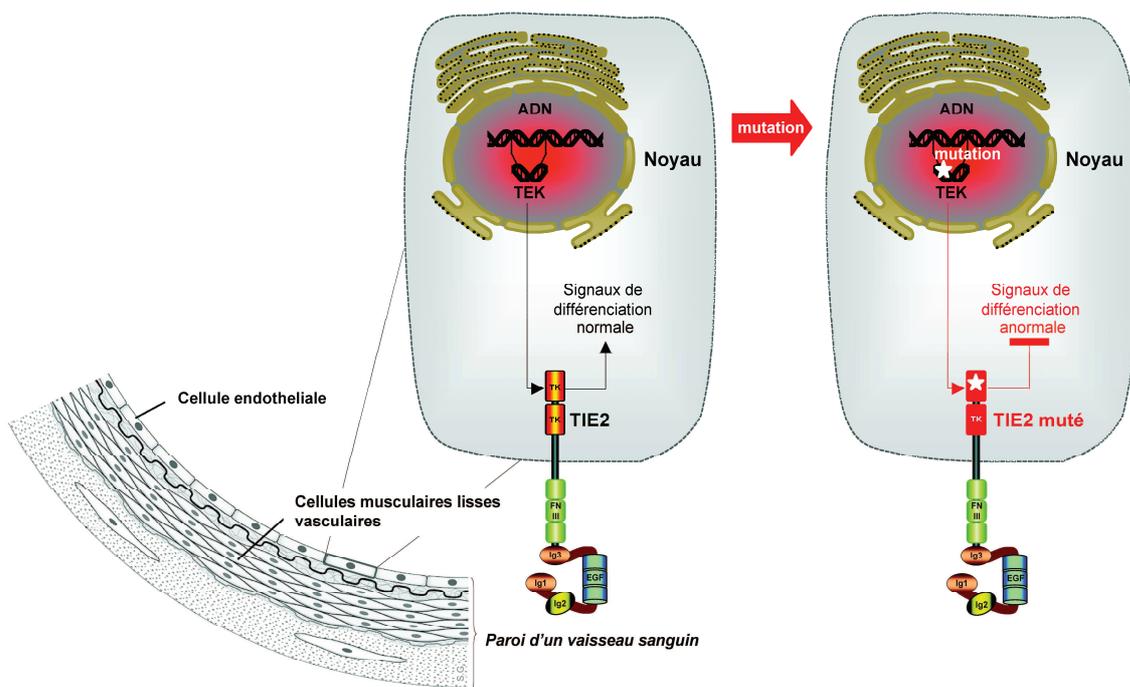


Figure - Dans les malformations veineuses sporadiques, une mutation survient dans le gène *TEK* dans les cellules endothéliales d'une région du corps. Cette mutation de l'ADN entraîne la synthèse d'une protéine TIE2 anormale qui envoie des signaux anormaux à l'intérieur de la cellule, empêchant le développement normal des veines. La lésion qui se développe ne concerne que l'endroit où il y a des cellules mutées. La mutation causale de cette lésion n'est pas héréditaire.

La découverte a été faite par le laboratoire de génétique moléculaire du Pr Miikka Vakkula dans l'Institut de Duve. Ces nombreuses recherches ont pu être réalisées grâce à la collaboration étroite avec le Pr Laurence Boon, chirurgienne plasticienne du Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc, et avec le soutien de plusieurs sources de financements telles que le gouvernement fédéral belge - PAI (Pôles d'attraction interuniversitaires), la Communauté française de Belgique - ARC (Action de

Recherche Concertée), le NIH (National Institutes of Health des Etats-Unis), l'Union Européenne 6^e Programme Cadre (EUFW6), le F.R.S.- FNRS (Fonds National de la Recherche Scientifique), le mécénat obtenu par l'Institut de Duve, dont la Loterie Nationale.

Ce que la découverte va permettre d'apporter

Les recherches actuelles de l'équipe s'orientent vers le mécanisme par lequel les mutations du gène *TEK* et par conséquent les modifications de la protéine TIE2 provoquent le dysfonctionnement des cellules endothéliales qui résulte en des malformations vasculaires. A cette fin, des souris seront créées, dans lesquelles les mutations du gène *TEK* pourront être induites. Si ces souris développent des malformations similaires à celles des patients, elles pourront être utilisées pour identifier de nouvelles molécules visant à normaliser le dysfonctionnement de TIE2. Par exemple, un inhibiteur de l'activité anormalement augmentée de TIE2 peut être envisagé.

La découverte de mutations somatiques dans la moitié des malformations veineuses sporadiques ouvre des perspectives pour un traitement plus spécifique, plus efficace et, nous l'espérons, moins invasif pour les patients. Un traitement ciblé sur la cause de la malformation devrait permettre de le débiter précocement, de freiner la croissance lente de la lésion qui pourrait être maintenue à un stade primaire où elle resterait petite et indolore et d'empêcher le développement de séquelles. Ce traitement remplacerait avantageusement la chirurgie et la sclérothérapie.

Un réseau international

Comme déjà mentionné, l'étude de maladies rares requiert l'existence de réseaux nationaux et internationaux. Ceux-ci regroupent des praticiens et des chercheurs ayant acquis une expérience spécifique et dont la notoriété est établie, leur permettant d'enrôler un nombre suffisant de patients correctement diagnostiqués dans des études aussi bien cliniques que fondamentales.

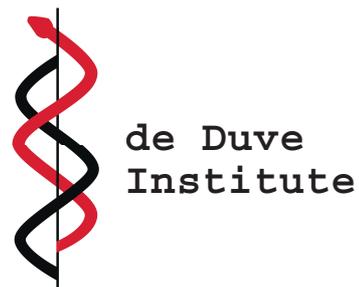
Les professeurs Vikkula et Boon ont créé un réseau de ce type, ce qui leur a valu d'être choisis pour organiser le prochain congrès international consacré à l'étude des anomalies vasculaires (International Society for the Study of Vascular Anomalies, ISSVA) à Bruxelles en avril 2010 (<http://www.issva.org>).

Contacts :

Institut de Duve (www.deduveinstitut.be)

Professeur Miikka Vikkula
Laboratoire de génétique moléculaire humaine
miikka.vikkula@uclouvain.be
Tel : 02 764 74 96

Yolande de Selliers
Public Relations Management
yolande.de.selliers@icp.ucl.ac.be
Tel 02 764 75 87



Le Centre des Malformations vasculaires Cliniques universitaires Saint-Luc

**Première mondiale dans le domaine des angiomes :
Identification de la cause majeure des malformations veineuses.
Une voie vers un traitement curatif.**



Pr Laurence Boon

Le Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc est un centre interdisciplinaire (cfr annexe) de référence nationale et internationale dans le domaine des angiomes.

Créé en 1991 par le Pr Romain Vanwijck, chef du Service de chirurgie plastique, il a connu son envol en 1995 lors du retour du Pr Laurence Boon de la Harvard Medical School (Boston, Etats-Unis) où elle est partie deux ans pour se spécialiser dans le domaine des « angiomes » sous la direction du Pr John Mulliken, également chirurgien plasticien et sommité mondiale dans ce domaine.

A l'heure actuelle, le Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc accueille des patients atteints d'anomalies vasculaires (communément appelées « angiomes ») pour un total de près de 2000 consultations par an.

- **Qu'est-ce qu'un angiome ?**

Un enfant sur trois naît avec une tache vasculaire ; elle disparaît habituellement mais un enfant sur cent conserve une anomalie vasculaire qui justifie un avis médical. L'angiome n'est pas un terme exact ; il est utilisé pour décrire n'importe quel type d'anomalie vasculaire. Ces anomalies sont très différentes les unes des autres, tant au niveau de leur présentation, que de leurs conséquences physiques et fonctionnelles pour le patient, et de leur prise en charge médicale. Parmi les angiomes, on distingue les tumeurs vasculaires bénignes comme l'hémangiome (ou angiome fraise), qui disparaît souvent spontanément vers l'âge de 6 ans, et les malformations vasculaires divisées en fonction du type de vaisseaux atteints (capillaire, veineux, artériel, lymphatique ou combiné), qui grandissent avec la personne. La découverte décrite aujourd'hui est liée à la pathophysiologie des malformations veineuses¹.

¹ Nature Genetics: <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/index.html> (DOI: 10.1038/ng.272)

- **Qu'est-ce qu'une malformation veineuse et comment la traiter ?**

La malformation veineuse touche en moyenne 20% des patients soignés au Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc. La malformation veineuse est une maladie dite « rare » mais elle est la plus fréquente des maladies rares traitées actuellement dans le Centre. Etant donné son caractère chronique, cette malformation génère près de 500 visites annuelles au Centre. Ceci illustre l'importance médicale que peut avoir une maladie orpheline, raison pour laquelle l'Union Européenne, dans son approche stratégique 2008-2013 et le 2ème programme d'action communautaire dans le domaine de la santé² (2008-2013) a placé ces maladies en priorité.

En fonction de sa localisation et/ou taille, cette malformation vasculaire peut être très invalidante. Dans tous les cas, elle entraîne des séquelles esthétiques non négligeables qui peuvent être difficiles à accepter. Elle peut aussi être à l'origine de troubles fonctionnels majeurs et parfois même vitaux (Figure 1).



Figure 1 – Différentes malformations veineuses : (A) sur la paupière inférieure, (B) entreprenant les doigts et (C) sur la jambe.

Son traitement, souvent répétitif, est très lourd pour le patient et son entourage. Il comprend trois volets :

- Un volet médical, approprié pour les lésions étendues (par ex. : le port d'une contention élastique, la prise journalière d'acide acétyl salicylique, une injection sous-cutanée d'héparine de bas poids moléculaire) qui a pour but de diminuer les douleurs quotidiennes engendrées par cette maladie ;
- Un traitement par sclérothérapie (c'est-à-dire une injection directement à travers la peau d'un produit qui va détruire la malformation), qui permet de diminuer la taille et la symptomatologie des malformations. Le produit injecté n'étant pas spécifique à cette malformation, ce traitement peut entraîner des complications.
- Un traitement chirurgical (résection complète ou partielle de la malformation) surtout si la malformation est bien délimitée et localisée à un endroit accessible au chirurgien (Figure 2).

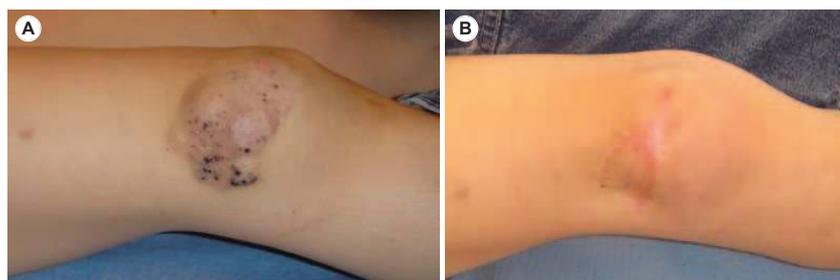


Figure 2 – (A) Jeune garçon présentant une malformation veineuse du genou qui l'empêchait de s'agenouiller; (B) Résultat 1 an après résection chirurgicale et fermeture par greffe de peau.

² http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/rare_diseases_fr.htm

Il est clair que la découverte de la cause principale de ces malformations veineuses³ va nous permettre de diriger nos recherches vers un traitement spécifique, plus efficace et grevé de moins de complications.

- **Pourquoi faut-il un Centre pluridisciplinaire ?**

Les divers « angiomes » sont souvent localisés au niveau de la peau mais peuvent envahir n'importe quel tissu (peau, muscle, nerf, os) ou système (respiratoire, digestif, génital, locomoteur, cérébro-spinal). Ils peuvent être responsables de symptômes très variables dépendant de leur localisation et taille. L'importance d'un centre comme celui des Cliniques universitaires Saint-Luc repose sur un diagnostic précis et une prise en charge de pointe adaptée à la maladie de chaque patient.

- **Comment fonctionne le Centre ?**

Au début de sa création, le Centre traitait essentiellement les malformations capillaires (ou taches de vin) par le laser à l'argon ; le seul disponible au début des années 1990 mais dont les effets secondaires étaient réels. En 1994, le département de chirurgie, dont dépend le Centre, fit l'acquisition d'un laser de pointe à savoir *le laser à colorant pulsé* dont l'efficacité est nettement supérieure à celle de l'argon et les effets secondaires moindres. Grâce à l'avancée technologique du laser et à l'organisation d'un traitement sous anesthésie en hospitalisation d'un jour, les enfants peuvent également bénéficier de ce traitement de pointe. Pour maintenir son niveau d'excellence dans le traitement des malformations capillaires, le Centre vient d'acquérir la toute nouvelle génération des lasers à colorant pulsé, le VBEAM PERFECTA.

Actuellement, le Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc est basé sur la consultation du Pr Laurence Boon, encadrée dans cette tâche par deux dermatologues. De plus, le Centre possède un référent par spécialité (cfr annexe). Des consultations pluridisciplinaires sont organisées mensuellement. Enfin, pour maximaliser son caractère interdisciplinaire, tous les médecins impliqués dans le Centre se réunissent une fois par mois pour discuter de la prise en charge plus délicate de certains patients et/ou de l'évolution de la recherche.

- **Implication du Centre dans la recherche**

Le Centre s'investit également dans la recherche. En plus des projets de recherche clinique sur le diagnostic et la prise en charge des anomalies vasculaires, il collabore étroitement avec le Laboratoire de génétique moléculaire humaine du Pr Miikka Vikkula de l'Institut de Duve. Cette collaboration est à l'origine :

1) d'une meilleure classification nosologique de plusieurs maladies comme les sous-types des malformations veineuses (malformations glomuveineuses et malformations veineuses héréditaires), le lymphoedème congénital et l'hypotrichose-lymphoedème-télangiectasie ;

³ Nature Genetics: <http://www.nature.com/ng/journal/vaop/ncurrent/index.html> (DOI: 10.1038/ng.272)

2) de l'identification d'une nouvelle maladie qui touche les capillaires et les artères (que nous avons nommée CM-AVM) ;

3) de l'élaboration d'un diagnostic clinique et biologique plus précis, élément essentiel pour une prise en charge optimale des patients. Cette collaboration a permis l'identification de plusieurs gènes et mutations causales des anomalies vasculaires héréditaires (e.g. glomulin, VEGFR3, SOX18, RASA1,...).

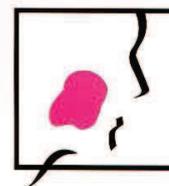
- **Le Centre aujourd'hui**

Grâce à toutes ces activités, le Centre des Malformations vasculaires des Cliniques universitaires Saint-Luc est devenu un Centre d'Excellence reconnu tant au niveau national qu'international. Le nombre de patients belges, mais également européens, ne cesse de s'accroître. En plus des 2000 patients suivis annuellement en consultations, le Pr Boon reçoit également de nombreuses demandes d'avis pour des patients du monde entier. Son équipe a effectué des missions humanitaires dans d'autres pays, comme le Vietnam, pour enseigner et pour soigner ces pathologies. En parallèle, les Professeurs Vikkula et Boon ont créé un réseau international de cliniciens de renom, et ainsi accru encore le nombre de patients susceptibles de participer aux études génétiques, de même que le nombre de patients pour lesquels un diagnostic correct a pu être posé.

C'est grâce à cette constante et dynamique collaboration avec le Pr John Mulliken et le Laboratoire de génétique moléculaire humaine du Pr Vikkula (Institut de Duve, Université catholique de Louvain) que le Centre reste à la pointe du progrès en ce qui concerne le diagnostic, la prise en charge, le développement de nouveaux traitements des anomalies vasculaires et l'évolution de la recherche.

Contact :

Professeur Laurence Boon
Service de chirurgie plastique
Centre des Malformations vasculaires
laurence.boon@uclouvain.be
Tel : 02 764 14 03



CENTRE DES
MALFORMATIONS
VASCULAIRES

