Oncologie

De bons et de mauvais anticorps

PD Dr méd. Panagiotis Samaras, Prof. Dr méd. Bernhard C. Pestalozzi
Klinik für Onkologie, Universitätsspital, Zürich

Le myélome multiple a été décrit pour la première fois il y a plus de 170 ans par le Dr Samuel Solly, et la première approche thérapeutique à base de rhubarbe et d'infusion d'écorce d'orange qu'il a tenté chez l'une de ses patientes nommée Sarah Newbury fut malheureusement un échec [1]. Peu de temps après, le Dr Henri Bence Jones décela dans l'urine de patients affectés d'un myélome multiple la présence d'une protéine à laquelle il donna son nom. Il s'avéra par la suite qu'il s'agissait de chaînes légères libres d'anticorps produits par les cellules de myélome aberrantes. Ces marqueurs protéiques du myélome multiple peuvent être détectés par électrophorèse des protéines sériques, procédé mis au point en 1939 [2].

Le traitement du myélome au fil du temps

Après ce premier traitement documenté du myélome, il a fallu attendre plus de 100 ans avant que des progrès thérapeutiques ne soient accomplis. Les agents alkylants, en particulier le melphalan, et les corticostéroïdes se sont avérés efficaces et, en association, ils ont constitué le premier traitement standard du myélome multiple à l'échelle mondiale [3]. Alors que d'autres approches thérapeutiques médicamenteuses furent entreprises sans grand succès dans les décennies suivantes, la chimiothérapie à haute dose de melphalan suivie d'une transplantation autologue de moelle osseuse ou de cellules souches est venue élargir l'éventail thérapeutique dans les années 1980 [4].

Les années 2000 ont marqué un tournant dans le traitement du myélome multiple: plusieurs nouvelles substances agissant de manière ciblée et se distinguant des cytostatiques traditionnels se sont avérées efficaces et sont devenues disponibles en l'espace de quelques années. L'ancien sédatif thalidomide, qui est devenu tristement célèbre sous le nom de Contergan® dans les années 1960 en raison de ses effets indésirables tératogènes, a permis d'améliorer le pronostic des patients atteints de myélome multiple [5]. Le bortézomib, un inhibiteur du protéasome (Velcade®, Janssen), et le lénalidomide (Revlimid®, Celgene), substance immunomodulatrice (IMID) dérivée du thalidomide, plus efficace et moins toxique, ont constitué d'autres avancées majeures [6, 7]. Les inhibiteurs du protéasome agissent en bloquant le protéasome, un complexe protéique dont les cellules ont besoin pour dégrader les cellules excédentaires. Les cellules du myélome ont besoin de ce mécanisme pour se débarrasser des protéines pro-apoptotiques. Si cette fonction est bloquée, les cellules dépérissent.

L'efficacité des substances immunomodulatrices résulte de divers mécanismes d'action, parmi lesquels la liaison à la protéine cereblon semble jouer un rôle essentiel. Une ubiquitination consécutive de facteurs de transcription pertinents pour le développement des lymphocytes B et T déclenche leur dégradation, ce qui aboutit finalement à une destruction des cellules de myélome.

Ces progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer constamment le pronostic des patients atteints de myélome multiple. Selon de récentes analyses de données, la survie globale médiane après pose du diagnostic s'élève aujourd'hui à près de 10 ans pour les patients de moins de 65 ans: du jamais vu dans le traitement de cette affection complexe [8].

Depuis lors, la recherche en oncologie a également connu un boom dans le domaine de l'hémato-oncologie et diverses autres substances ont été évaluées dans des études cliniques. Ces 3 dernières années, pas moins de six nouvelles substances ont été autorisées pour le traitement du myélome multiple par les autorités réglementaires aux Etats-Unis, en Europe et, pour certaines, déjà en Suisse.

Il y a 3 ans déjà que le pomalidomide (Imnovid®, Celgene), un analogue du thalidomide de 3e génération, est venu compléter l'arsenal thérapeutique [9]. En Suisse, il est autorisé en association avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire, après au moins deux thérapies préalables. Depuis cette année, en plus du bortézomib, deux nouveaux inhibiteurs du protéasome sont disponibles en cas de

Panagiotis Samaras

récidive et ils seront bientôt autorisés en Suisse. Le carfilzomib (Kyprolis®,Amgen) est un inhibiteur irréversible du protéasome, qui, associé au lénalomide et à la dexaméthasone, a entraîné une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale par rapport au traitement d'association par lénalomide et dexaméthasone. L'ixazomib (Ninlaro®, Takeda) est un inhibiteur réversible du protéasome qui, associé également au lénalomide et à la dexaméthasone, a permis d'obtenir de meilleurs résultats que la seule bithérapie [10, 11]. Les deux inhibiteurs du protéasome ont comme point commun de présenter un profil d'effets indésirables plus favorable que le bortézomib. En particulier la neuropathie périphérique, qui impose souvent des modifications posologiques voire un arrêt du traitement par bortézomib, est insignifiante avec ces deux nouvelles substances.

Le panobinostat (Farydak®, Novartis), un inhibiteur de l'histone désacétylase, a été la première substance de sa classe à être autorisée en association au bortézomib et à la dexaméthasone en Europe et aux Etats-Unis pour le traitement du myélome multiple récidivant [12]. Le panobinostat entraîne une réactivation épigénétique des gènes suppresseurs de tumeur, ainsi qu'une inhibition d'une voie de dégradation protéique (différente du protéasome).

Anticorps contre le myélome: un changement de paradigme

L'emploi de l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab est déjà établi depuis 25 ans dans le traitement des lymphomes à lymphocytes B, pour lesquels il est désormais incontournable dans la routine thérapeutique. Depuis, on a longtemps cherché en vain un anticorps monoclonal capable d'influencer aussi favorablement l'évolution de la maladie chez les patients atteints de myélome multiple. Depuis l'an dernier, cette modalité existe aussi pour le traitement du myélome, avec même deux substances.

L'élotuzumab (Empliciti®, Bristol-Myers Squibb) est un anticorps dirigé contre l'antigène de surface SLAMF7 (CD319), qui est exprimé sur des plasmocytes sains et malins (fig. 1). A l'instar du rituximab pour les lymphomes, il en résulte une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Cet antigène de surface se trouve toutefois aussi sur les cellules tueuses naturelles (NK), et la liaison de l'élotuzumab entraîne une activation des cellules NK et, ainsi, du système immunitaire du patient. Ce double mécanisme d'action permet, en association avec le lénalomide et la dexaméthasone, d'améliorer la survie sans progression par rapport au traitement avec seulement les deux substances standard chez les patients présentant un myélome multiple récidivant ou réfractaire [13].

Le second anticorps monoclonal est le daratumumab (Darzalex®, Janssen). Il se lie à la protéine CD38 qui est exprimée à la surface des cellules de myélome (fig. 1). Outre les voies de signalisation de la cytotoxicité classiques médiées par les anticorps, le daratumumab possède également un autre mécanisme d'action immunologique: étant donné que la protéine CD38 est aussi exprimée sur les lymphocytes T immunosup-

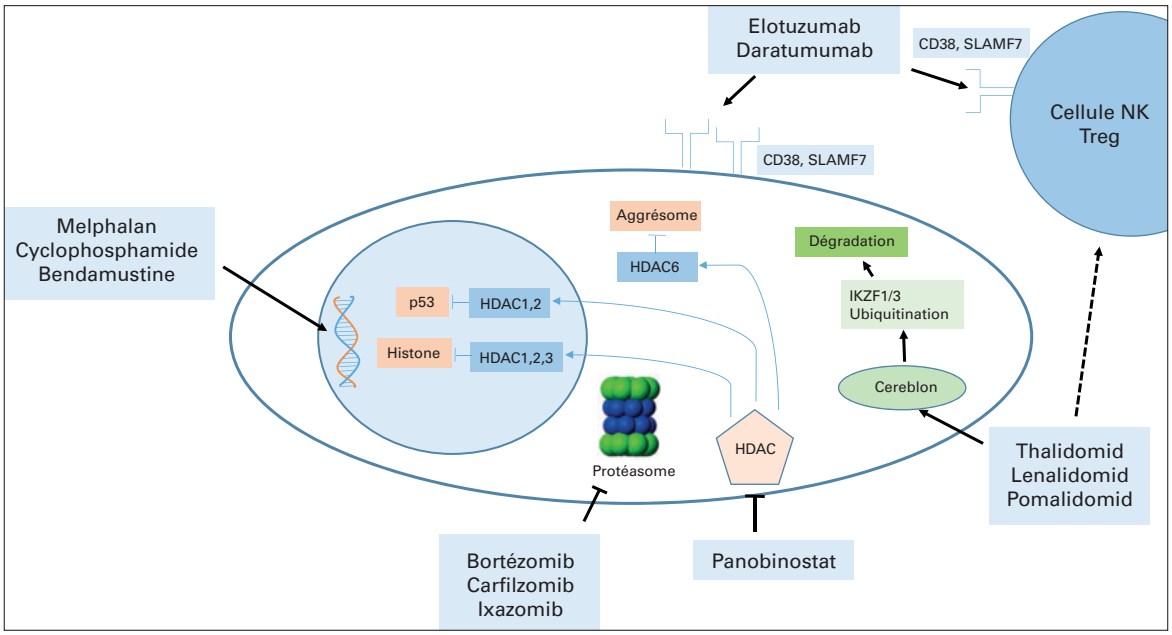

Figure 1: La figure montre les différents points d'attaque des nouvelles substances dans la cellule de myélome et sur des cellules immunitaires telles que les cellules tueuses naturelles (cellules NK) ou les lymphocytes T régulateurs (Treg) (modifié d'après [16, 17]).

presseurs régulateurs, la déplétion de ceux-ci engendrée par le daratumumab entraîne une réactivation du système immunitaire avec une activation accrue des lymphocytes cytotoxiques dirigés contre le myélome multiple.

Les résultats des deux grandes études jumelles randomisées CASTOR et POLLUX ont été publiés il y a quelques semaines. L'ajout de daratumumab aux deux combinaisons standard lénalomide-déxaméthasone et bortézomib-déxaméthasone a entraîné une amélioration drastique de la survie sans progression chez les patients en récidive [14, 15]. En raison de ces bons résultats, les deux anticorps monoclonaux seront prochainement autorisés en Suisse.

Dans le cadre des études menées en vue d'une autorisation de mise sur le marché, toutes les nouvelles substances ont été testées chez des patients déjà préalablement traités, raison pour laquelle les indications thérapeutiques se recoupent en partie. De ce fait, les praticiens ont désormais l'embarras du choix quant aux médicaments qu'ils doivent utiliser: une grande nouveauté dans l'histoire d'une maladie pour laquelle il n'y a eu pendant longtemps quasiment aucune alternative thérapeutique efficace. Il appartient désormais à l'oncologue ou à l'hématologue de déterminer pour chaque patient le traitement optimal parmi la profusion d'options thérapeutiques. A cet égard, il n'est pas possible de comparer l'efficacité des différentes associations entre les diverses études réalisées, étant donné que les populations de patients étaient disparates et que les études n'étaient pas assez vastes pour fournir des indications fiables sur l'efficacité des substances dans divers sous-groupes. Le médecin doit plutôt prendre en compte tous les facteurs disponibles, par ex. le type et le nombre de traitements préalables, la présence de comorbidités, l'âge du patient ainsi que ses préférences en matière de traitement (intensité, nombre de consultations nécessaires par semaine, administration par voie orale ou intraveineuse) afin de pouvoir offrir le meilleur traitement possible à son patient.

Bien que cette évolution soit très récente et que des résultats à long terme fassent encore défaut, il est d'ores et déjà permis de croire que ces nouvelles substances continueront d'améliorer le pronostic des patients. A l'époque, le Dr Bence Jones n'aurait sans doute jamais imaginé qu'une affection qui se manifeste typiquement par la production d'anticorps puisse finalement être traitée efficacement au moyen d'anticorps à action ciblée. Le chemin vers la guérison de cette maladie complexe est devenu beaucoup plus court, un chemin qui a commencé il y a plus de 150 ans avec de la rhubarbe et des écorces d'orange.

Correspondance:
PD Dr méd. Panagiotis Samaras
Klinik für Onkologie
Universitätsspital Zürich
CH-8091 Zürich
panagiotis.samaras[at]usz.ch

Disclosure statement
P.S. a perçu des honoraires d'orateur et de membre de plusieurs Advisory Boards de la part de Celgene, Takeda, Amgen, Novartis et Janssen-Cilag. B.C.P. n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

1 Kyle RA. Multiple myeloma: an odyssey of discovery. Br J Haematol. 2000;111:1035–44.
2 Longsworth LG, Shedlovsky T, Macinnes DA. Electrophoretic patterns of normal and pathological human blood serum and plasma. J Exp Med. 1939;70:399–413.
3 Alexanian R, Haut A, Khan AU, Lane M, McKelvey EM, Migliore PJ, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. JAMA. 1969;208:1680–5.
4 Barlogie B, Hall R, Zander A, Dicke K, Alexanian R. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma. Blood. 1986;67:1298–301.
5 Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 1999;341:1565–71.
6 Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med. 2003;348:2609–17.
7 Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, Dispenzieri A, Geyer SM, Kabat B, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. Blood. 2005;106:4050–3.
8 Chretien ML, Hebraud B, Cances-Lauwers V, Hulin C, Marit G, Leleu X, et al. Age is a prognostic factor even among patients with multiple myeloma younger than 66 years treated with high-dose melphalan: the IFM experience on 2316 patients. Haematologica. 2014;99:1236–8.
9 San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:1055–66.
10 Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;372:142–52.
11 Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;374:1621–34.
12 San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15:1195–206.
13 Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2015;373:621–31.
14 Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:754–66.
15 Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2016;375:1319–31.
16 Ocio EM, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG) Leukemia. 2014;28:525.
17 Laubach JP, et al. Panobinostat for the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2015;21:4767.