

Résumé des interventions des Pr Durie (Cedars-Sinai Outpatient Cancer Center – Los Angeles Californie), Femand (Saint Louis Paris) et Moreau (CHU Nantes), des Dr Leleu (CHU Lille) et Touzeau (CHU Nantes) données dans le cadre des conférences organisées par l'IMF le 6 juin à Nantes et le 7 juin à Paris

Pourquoi avoir lancé le projet « Black Swan » ? par le Pr Brian Durie



L'idée est répandue de penser que tous les cygnes sont blancs, or en Australie au 17ème siècle l'on a découvert l'existence de cygnes noirs.

L'idée du projet « Black Swan » engagé sous l'égide le International Myeloma Fundation (IMF) s'appuie sur le fait qu'il est bon de croire que quelque chose qui a priori n'est pas connu, puisse exister, soit possible. En transposant cette image pour le myélome, affirmer que les cygnes noirs existent, c'est accepter de se laisser surprendre, croire que demain il sera possible de guérir du myélome.

Le projet « Black Swan » a pour ambition de se poser des questions qui sont de nature à remettre en cause certains principes, certaines recommandations concernant le traitement du myélome.

Sans être exhaustif, en voici quelques-unes :

- ⌚ Faut-il traiter tous les patients ? avec ou sans signes cliniques, c'est-à-dire traiter le patient avant l'apparition du phénomène tumoral, et si oui ? à quel moment, avec quelle combinaison médicamenteuse ?
- ⌚ Faut-il traiter la maladie en vue de l'éradiquer ou au contraire chercher à la contrôler ? et d'autant plus que le malade est âgé.
- ⌚ Sur quels facteurs « pronostiques » s'appuyer ? Quel est le rôle, notamment chez les malades à haut risque, des délétions génétiques et sous-clones ? .
- ⌚ Comment expliquer que certains malades avec un bon profil de risque ont des durées de rémission longues, voire très longues, avec à la clé un taux de maladie résiduelle très faible ?
- ⌚ Existe-t-il un lien entre le taux de maladie résiduelle et la longueur de la réponse à un médicament ?
- ⌚ Sur quels critères s'appuyer pour définir un traitement efficace et mieux prendre en compte la qualité de vie des malades (adaptation des doses et fréquence d'administration des médicaments)?
- ⌚ Est-il envisageable de se passer en première ligne de l'autogreffe ?

Brian Durie a mis en avant que l'association du Carfilzomib + Revlimind + Dexa (CRD) était une trithérapie prometteuse tant chez les sujets jeunes qu'âgés, avec :

- 100% de réponse, ce qui est exceptionnel pour le myélome
- 61% de réponse complète pour les patients de + de 65 ans
- en outre un pourcentage de patients sans maladie résiduelle significatif.

Il a rappelé que les buts du projet « Black Swan » sont :

- ⌚ de comprendre pourquoi chez certains patients on atteint un niveau de maladie résiduelle très faible (MRD), ce qui permet d'espérer guérir à terme le myélome,
- ⌚ d'expliquer les phénomènes de mise en concurrence entre les sous clones susceptibles d'être à l'origine de la rechute. En effet, en cas de rechute, le ou les clones incriminés ne sont pas ceux observés lors de l'apparition de la maladie,
- ⌚ d'expliquer les changements ADN qui s'opèrent au niveau des cellules.

Dans l'objectif :

- ⌚ d'identifier des sous-groupes de patients, pour lesquels il est envisageable de viser un taux de maladie résiduelle très faible, qui de fait ne devraient jamais rechuter, de définir des durées optimales de traitement,
- ⌚ de préciser s'il est utile de traiter le myélome à un stade extrêmement précoce,
- ⌚ de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les patients à haut risque, grâce notamment à l'arrivée des nouveaux médicaments, et notamment du Pomalidomide et du Carfilzomib.

Tout en se rappelant que le myélome est de fait multiple de par ses causes, que la situation de chaque patient est unique.

Quelles sont les nouveautés dans le myélome ?

Pour vous restituer ce volet abordé par les différents intervenants, nous avons retenu de nous appuyer sur les images proposées par le Dr Leleu, un voyage illustré en biologie fondamentale.

Rappel sur les mécanismes et conséquences de la maladie

Dans le myélome l'apparition des plasmocytes est essentielle car ils produisent des anticorps, dans ce cas l'on dit que le myélome devient clonal.

A l'inverse, si votre myélome est asymptomatique, et bien qu'il puisse devenir symptomatique vous n'êtes pas considéré comme malade, de la même façon que quelqu'un qui porte des lunettes ou a des cheveux blancs n'est pas malade.

Les conséquences d'un myélome symptomatique sont multiples :

- **Atteinte osseuse** : dans le myélome les cellules cancéreuses provoquent au niveau des os un déséquilibre, avec des risques d'hypercalcémie, de fractures, d'autant plus si les désordres sont situés dans des parties portantes du squelette, qui peuvent être assimilées à des poutres portant une charpente.
- **Production de protéine monoclonale en quantité très importante** d'où, comme pour l'eau largement chargée en sel, des problèmes de viscosité avec production de chaînes lourdes ou chaînes légères selon le type de myélome, avec le fait que les chaînes légères ne sont pas filtrées par les reins, ce qui est de nature à provoquer une insuffisance rénale.
- **Présence importante de plasmocytes dans la moelle, d'où un dérèglement du système immunitaire.** Les plasmocytes anormaux deviennent majoritaires, et donc produisent des anticorps incompetents. On peut comparer cette situation à une pelouse chargée en mousse et en mauvaises herbes, l'herbe n'est plus en mesure de prendre le dessus, la mousse joue dans ce cas un rôle comparable à la moelle osseuse.
- **Mais aussi des problèmes d'anémie** provoqués par les traitements.

Ce qui explique que le suivi de la maladie s'appuie notamment sur les examens suivants :

- Des examens d'urines afin de suivre l'évolution du pic monoclonal,

- Des analyses de sang,
- Des radios et IRM, et aussi scanner.

Quelles sont les nouveautés dans le myélome ?

On a longtemps pensé que le développement du cancer et notamment du myélome était linéaire. Or de la même façon que l'on observe dans une forêt de chênes un développement différencié des arbres selon leur environnement (orientation, nature du sol,...) dans le myélome chaque sous clone présent se comporte de façon différenciée. Comme dans l'exemple de la forêt cela peut dépendre de sa position dans la moelle, de plus comme cela se passe pour de vrais jumeaux, au début ils se ressemblent, ensuite ils se différencient car ils sont influencés par leur environnement.

Avec de telles hypothèses, l'on est face à un degré de complexité supplémentaire. Il est aujourd'hui admis que la rechute n'est pas uniquement liée à la présence de cellules tumorales résiduelles, cela vient conforter les travaux du prix Nobel de cette année, travaux qui ont mis en évidence la capacité d'auto conversion d'une cellule cancéreuse.

Si l'on revient sur l'exemple de la pelouse, si vous êtes amenés à la traiter pour faire disparaître la mousse et les mauvaises herbes présentes, il est très souvent observé qu'un an ou deux ans après, la mousse revient avec à la clé l'apparition de mauvaises herbes différentes, d'où la nécessité d'envisager un traitement d'entretien. De même comment expliquer qu'au milieu d'une forêt de chênes l'on puisse trouver de façon éparse des essences d'arbres différentes ?

Il en est de même pour le myélome, certains patients peuvent être exposés à plusieurs formes de myélome. En effet certains clones sont capables de survivre malgré les traitements, d'acquérir un niveau de résistance important qu'on désigne par phénomène de dormance. D'où le fait qu'il est aujourd'hui proposé aux sujets jeunes un traitement de consolidation, d'où les progrès attendus grâce aux traitements de maintenance.

Plus en détail, les questions posées par les participants ont conduit à aborder :

- ⌚ La notion de maladie résiduelle (MRD),
- ⌚ La nécessité d'évaluer précisément la nature de la maladie au travers de prélèvement de moelle osseuse, pour connaître quels sont les sous clones en cause,
- ⌚ L'interprétation du pic monoclonal qui met en évidence la maladie mais permet aussi d'identifier en zone périphérique la présence de cellules saines,
- ⌚ La différence entre MGUS et Myélome indolent ? deux notions différentes, MGUS vous n'êtes pas malade, myélome indolent vous l'êtes avec un possible risque évolutif.

Les nouveaux médicaments

Des nouveaux médicaments non encore commercialisés en Europe sont attendus ou en cours de développement.

Médicaments en attente d'une Autorisation de Mise sur le Marché en Europe

Carfilzomib : c'est un médicament de la famille des inhibiteurs du protéasome, il est développé par le laboratoire ONYX. Les premiers travaux ont été engagés en 2007, ils ont permis de concevoir la molécule, la tester au travers d'essais cliniques réalisés. Il vient d'être commercialisé aux USA. En Europe, et en vue de la délivrance d'une Autorisation de Mise sur le Marché par l'agence Européenne de Santé à l'horizon 2014, il est testé au travers de trois essais de phase 3 :

- **Protocole Aspire** : Association avec du Revlimind et Dexaméthasone, 350 patients impliqués dans cet essais,

- **Etude FOCUS** en attente des résultats
- **Etude Endeavour** essai en cours

Pomalidomide : c'est un médicament de la famille des immunomodulateurs (Imid), il est développé par le laboratoire CELGENE, c'est une molécule active proche du Revlimid. Son grand avantage, c'est qu'il nécessite des doses beaucoup plus faibles que le Revlimid, qu'il est efficace chez des patients réfractaires au Revlimid, qu'il n'apporte pas d'effets secondaires supplémentaires.

L'AMM devrait être délivrée cet été, grâce aux résultats positifs de l'essai MM-003 qui avait concerné des patients réfractaires au Velcade et Revlimid.

Médicaments en cours de développement

Des médicaments très prometteurs de la famille des anticorps monoclonaux (chimio sélective) sont en cours de développement.

Elotuzumab ----) efficace en association avec du Revlimid + Dexaméthasone, un essai sur 700 malades vient de se terminer.

Daratumumab ---) efficace seul et de plus non toxique, testé par les collègues nordiques, certains malades sont passés en rémission totale avec ce seul médicament.