

Myélome multiple : varions les cibles !

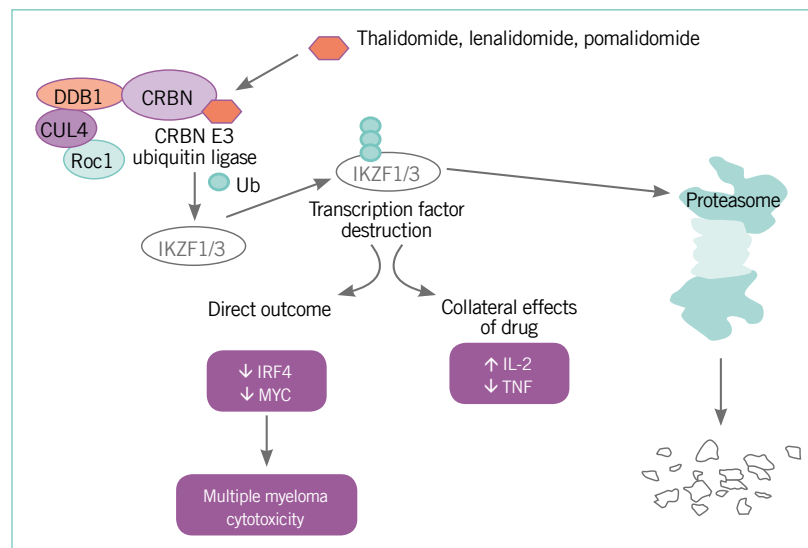
Résultats de l'étude PANORAMA I

Le Pr San Miguel a présenté lors de l'EHA 2014 les résultats de l'étude PANORAMA phase III randomisée en double-aveugle vs placebo étudiant l'intérêt du panobinostat en association avec bortézomib + dexaméthasone chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaires. Rappelons que le panobinostat est un inhibiteur d'histones déacétylases (HDAC), enzymes capables de retirer un groupement acétyl des cibles protéiques (histones donc, mais aussi protéine p53, alpha-tubuline ou HSP90) et de moduler leur activité. Or la déacétylation de ces cibles protéiques participe à des signaux de survie, de prolifération et de néo-angiogénèse au sein des plasmocytes tumoraux à l'étape post-traductionnelle. Bien qu'étant une des HDAC les plus prometteuses, les résultats du panobinostat en monothérapie étaient plutôt mitigés. Le Pr San Miguel nous a rappelé alors joliment le rationnel scientifique d'une synergie HDAC + inhibiteur du protéasome dans le MM : les HDAC inhiberaient la fonction des agrégomes, une autre voie de destruction des protéines « mal formées » ubiquitinylées, et ce mécanisme s'ajouterait à l'inhibition du protéasome par le bortézomib, augmentant la concentration intracellulaire de produits protéiques cytotoxiques. Les résultats de l'étude montrent en effet un avantage pour le bras HDAC + BorDex vs BorDex seul, avec une médiane de PFS de 12 vs 8 mois ($n = 387$ vs 381 , $p < 0,0001$), et de meilleurs taux de réponses complètes, notamment chez les patients réfractaires ou de mauvais pronostic⁽¹⁾.

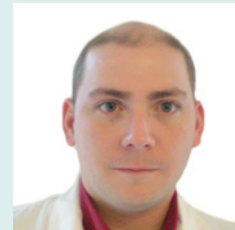
Le myélome... Bientôt une LAL comme les autres ?

Autre mécanisme rappelé par la conférence du Pr Stewart (Mayo Clinic, Arizona) en session présidentielle à l'EHA :

une voie d'action des IMiDs dans les plasmocytes myélomateux faisant intervenir le Céréblon (cf. **figure 1**). Rappelons que le Céréblon est un complexe protéique d'ubiquitylation (connu pour être une cible du thalidomide de par son importance dans le développement fœtal), et serait une des cibles des IMiDs en intracellulaire : leur liaison au site Ubiquitin ligase du Céréblon entraîne une ubiquitylation d'IKZF1/3 (IKAROS) – une de ses cibles – et la destruction de ce facteur de transcription. Or, en plus d'un rôle majeur dans la lymphomagenèse B, IKAROS participerait aussi à la viabilité de la cellule myélomateuse. En application, son équipe a démontré qu'une faible expression intracellulaire d'IKZF1 serait prédictive d'une mauvaise réponse thérapeutique aux IMiDs⁽²⁾ ! Quand on sait que les HDAC sont une des cibles d'IKZF1, on se dit qu'un rapprochement des mécanismes n'est pas loin !



■ Auteur



Quentin CABRERA

Interne, DES Hématologie clinique, CHU de Caen.
cabrera-q@chu-caen.fr

■ Le point de vue de l'expert

Encore un bon cru pour le myélome à l'EHA 2014 !

Si l'on se focalise sur ce qui va impacter nos pratiques cliniques dans les années à venir, l'étude FIRST et la discussion sur l'utilisation des alkylants ou non chez les patients non éligibles à la greffe occupent le devant de la scène. Les résultats de l'étude FIRST et la séance éducative présentés par T. Facon illustrent ce débat : le gain en PFS et en survie du traitement par Revlimid® et dexaméthasone jusqu'à progression, nous fera-t-il bientôt abandonner le classique MP + thalidomide ? Le choix avec le MP + Velcade® restera ouvert, dès l'obtention de l'AMM en l'absence d'étude randomisée entre les deux stratégies.

L'autre grand débat actuel, illustré par les présentations d'A. Dispenzieri et de M.-V. Mateos, est la reclassification des myélomes indolents, selon des critères « modernes » (dosage des chaînes légères, IRM corps entier/Tep, plasmocytose médullaire), qui pourrait permettre d'identifier les patients à haut risque de progression justifiant d'un traitement (à définir) sans attendre les classiques critères CRAB. L'IMWG publiera vraisemblablement rapidement un nouveau consensus de prise en charge des myélomes indolents.

Enfin, la présentation des résultats de l'étude PANORAMA 1, ici détaillée, laisse espérer l'arrivée des HDAC inhibiteurs sur le marché. Leur place réelle reste toutefois à définir car si l'objectif principal a été atteint (gain de PFS de 4 mois), les patients inclus étaient peu avancés dans la maladie (une seule ligne de traitement antérieur en médiane) et la toxicité est loin d'être négligeable : diarrhées Gr3-4 et asthénie Gr3-4 chez 25 % des patients, thrombopénies Gr3-4 deux fois plus fréquentes (67 %) que dans le bras placebo. À suivre donc !



Margaret MACRO

Hématologue, Praticien Hospitalier.
Service d'hématologie
CHU Côte de Nacre, Caen.

Expertise :

Myélome multiple, amylose, recherche clinique consacrée à ces maladies.

macro-m@chu-caen.fr

Figure 1 : Mécanisme d'action du Thalidomide et des IMiDs sur le Céréblon (CRBN), par ubiquitylation (Ub) d'IKZF1 et destruction de celui-ci.

L'inhibition du protéasome réduirait les effets secondaires des IMiDs imputables à la dégradation d'IKZF1 (baisse du TNF alpha, stimulation IL-2).

D'après Keith Stewart, EHA Plenary Session 6-14-2014.



Retrouvez cet article sur notre application **Horizons Hématologie** et sur le site www.intercomsante.com

■ Références

1. San-Miguel J, Hungria V, Yoon S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of Panobinostat or placebo plus Bortezomib and dexamethasone in relapsed and refractory Multiple Myeloma (PANORAMA 1). EHA 2014 Annual abstract #S641, ABSSUB-3347.
2. Zhu, Braggio, Shi et al. Identification of cereblon binding proteins and relationship with response and survival following pomalidomide and dexamethasone in multiple myeloma. Blood. 2014 Jun 9. [Epub ahead of print].