

Mastocytose systémique avancée Efficacité de la midostaurine dans un essai ouvert de phase 2

Un essai international ouvert de phase II chez 89 patients ayant une mastocytose systémique avancée montre l'efficacité de la midostaurine (Novartis), un inhibiteur de multikinases. Cette thérapie ciblée a entraîné une résolution partielle ou complète des lésions d'organes chez 60 % des patients. Une avancée pour ces maladies rares

« Les formes avancées de la mastocytose systémique, qui sont des cancers sanguins caractérisés par l'accumulation de mastocytes anormaux dans la moelle osseuse et d'autres organes, représentent un groupe de maladies orphelines pour lesquelles il existe un énorme besoin médical non satisfait », explique au « Quotidien » le Dr Jason Gotlib, de l'université de Stanford (États-Unis), qui a dirigé l'étude internationale publiée dans le « New England Journal of Medicine ». L'étude a été financée par Novartis.

« Environ 90 % des patients hébergent la mutation acquise KIT D816V, une mutation activante du récepteur tyrosine-kinase à la surface des mastocytes qui est le principal moteur de la maladie. Un seul médicament est approuvé pour les patients ayant une forme de mastocytose systémique avancée, appelée mastocytose systémique agressive (MSA). Ce traitement est l'imatinib (Gleevec), mais il est seulement autorisé pour les patients qui n'ont pas la mutation KIT D816V ou dont la mutation KIT est inconnue car la mutation KIT D816V est résistante à l'imatinib. En conséquence, imatinib n'est utile que chez 10 % des patients environ », précise le Dr Jason Gotlib. D'autres médicaments utilisés « hors indication », comme l'interféron-alpha et la cladribine, montrent une certaine activité « mais leur évaluation à ce jour s'est principalement limitée à des petites séries de cas, généralement rétrospectives et incluant des populations mixtes de patients atteints de mastocytose systémique, certains ayant une maladie au stade

précoce sans lésion d'organe (mastocytose systémique indolente) et d'autres avec une forme avancée, comme dans notre étude, avec une ou plusieurs lésions d'organes », poursuit le spécialiste.

Inhibiteur de multikinases

La midostaurine est un inhibiteur de multikinases, actif sur la kinase KIT normale mais aussi sur la KIT D816V. Les lignées cellulaires transformées par la mutation KIT D816V peuvent être inhibées à des concentrations relativement faibles de midostaurine. « Les résultats in vitro nous ont amené à traiter en 2005 un patient qui était sur le point de mourir d'une leucémie à mastocytes, une forme avancée de mastocytose systémique (MS); nous lui avons donné la midostaurine à titre compassionnel. Ce patient a eu une réponse partielle encourageante qui a duré quelques mois (Gotlib et coll., Blood 2005) », souligne le Dr Gotlib. L'équipe a alors décidé de conduire une étude à Stanford, incluant des données supplémentaires du Dana Farber Institute et de la Washington University à St Louis. « Cet essai sur 26 patients avec MS avancée a montré une résolution partielle ou complète des lésions d'organe chez 69 % des patients, avec en outre baisse du pourcentage des mastocytes dans la moelle osseuse et baisse du taux sérique de la tryptase, un marqueur clé du fardeau de la maladie », souligne le chercheur.

L'étude internationale ouverte de phase II publiée dans « NEJM », a été réalisée chez 89 patients avec MS avancée : 16 ayant une forme agressive, 57 ayant une forme associée à un cancer hématologique et 16 ayant une leucémie à mastocytes. Une résolution partielle ou complète des lésions d'organes a pu être obtenue par la midostaurine (100 mg par voie orale 2 fois par jour) chez 60 % des patients. « Ces améliorations portent par exemple sur l'anémie et la thrombopénie (nécessitant ou non des transfusions), les tests hépatiques fonctionnels, et la perte de poids. De

surcroît, parmi 39 patients ayant eu une évaluation initiale de la rate par IRM ou CT, 77 % (n = 30) ont montré une réduction de la splénomégalie. Ces réponses ont duré en moyenne un peu plus de 2 ans », précise le Dr Gotlib. Le taux des mastocytes dans la MO et le taux sérique de la tryptase ont baissé d'au moins 50 % chez la majorité des patients (78 %).

Survie améliorée

La midostaurine est cliniquement active dans la forme la plus avancée de MS, la leucémie à mastocytes, qui est rapidement fatale. La moitié (50 %) des patients (8/16) ont répondu. Alors que la survie est typiquement inférieure à 6 mois, la survie médiane des 16 patients est de 9,4 mois ; de plus, la survie médiane des répondeurs n'était pas atteinte lors de l'analyse des données. Les symptômes et la qualité de vie sont améliorés (à l'exception de la nausée et des vomissements, deux effets secondaires connus de la midostaurine, atténués par la prise de midostaurine durant le repas). Une analyse post-hoc montre une survie allongée chez les répondeurs par rapport aux non-répondeurs.

« Mon prochain objectif est d'évaluer la midostaurine à un stade plus précoce de la maladie, chez les patients ayant une MS indolente et dont les symptômes médiateurs sont réfractaires aux traitements - antihistaminiques, antagonistes des leucotriènes, stabilisateurs des mastocytes, ou autres traitements anti-médiateurs », confie le Dr Gotlib qui ajoute que le Dr Hanneke Kluin-Nelemans a débuté une telle étude aux Pays-Bas. « Il sera intéressant d'évaluer la midostaurine en combinaison avec d'autres agents comme la cladribine, ainsi que dans le cadre de la transplantation de cellules souches (avant et après) pour améliorer les taux de réponse et la survie à long-terme », conclut-il.

Dr Veronique Nguyen

NEJM 30 Juin 2016, Gotlib et coll.



La lauréate entourée du Pr Jean-Louis Touraine, du Pr Jean-Marie Tiercy et de Nathalie Hamelin

Travaux sur l'interleukine-34 Carole Guillonnet reçoit le prix France transplant 2016

Chercheuse au centre de recherche en transplantation et immunologie de Nantes, Carole Guillonnet a reçu le prix France transplant 2016 pour ses travaux sur l'interleukine-34.

Fondée en 1969 par le Pr Jean Dausset, Prix Nobel de médecine et de physiologie, l'association France Transplant a coordonné l'activité de prélèvement et d'attribution des organes aux malades en France pendant 25 ans, avant d'être remplacée en 1994 par l'Établissement Français des Greffes (EFG). Désormais, l'association vise notamment à promouvoir la transplantation et à en expliquer les enjeux aux patients. Cette année, elle a décidé de distinguer Carole Guillonnet, chercheuse CNRS à l'INSERM 1064 à Nantes, pour ses travaux dans le domaine de la transplantation d'organes. « Je travaille depuis quinze ans sur une population de cellules régulatrices, qui a été beaucoup délaissée par la communauté scientifique et qui n'est pas très étudiée : les cellules T CD8 », explique Carole Guillonnet. « J'ai découvert que ces cellules permettaient d'empêcher un rejet de greffe cardiaque chez des rats pourtant incompatibles au niveau de leur complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) », détaille-t-elle.

Elle a également identifié une molécule, l'interleukine 34, produite par les cellules CD8. « J'ai poursuivi des travaux focalisés sur cette cytokine pour identifier son rôle et savoir pourquoi elle était produite par les CD8. J'ai pu démontrer que les cellules régulatrices produisaient cette molécule pour empêcher le rejet de greffe », poursuit-elle. En injectant directement la cytokine à un rat, elle a observé qu'on pouvait empêcher à la fois le rejet aigu et le rejet chronique du greffon. « On obtient une tolérance

indéfinie spécifique et les animaux restent capables de se défendre contre des infections pathogènes, comme la grippe », souligne la chercheuse.

Dépôt de 4 brevets

Forte de ces découvertes, elle a ensuite réalisé des tests avec des cellules humaines. « Nous avons prélevé des cellules sanguines avant transplantation chez des patients, on les a traitées avec de l'interleukine 34 pendant 15 jours et on les a réinjectées dans un modèle de souris humanisée, dotée d'un système immunitaire proche de l'humain. On leur fait une greffe de peau avec des déchets opératoires de peau humaine. Quand on injecte des cellules humaines incompatibles, on a un rejet assez rapide du greffon de peau. Mais si on co-injecte les cellules régulatrices, on est capable d'empêcher le rejet du greffon », précise Carole Guillonnet. Et de même, l'injection directe de la cytokine est capable d'empêcher le rejet de la transplantation de peau.

Ces travaux ont conduit au dépôt de quatre brevets et la chercheuse envisage maintenant de passer au stade clinique d'ici 3 à 5 ans. « Un industriel français qui fait de la thérapie cellulaire serait intéressé pour utiliser l'interleukine 34 pour ses protocoles de laboratoire avant réinjection au patient. Et pour le second volet, l'injection de la cytokine, j'ai un projet de création de société pour développer un produit pour lequel j'ai déposé des brevets », indique encore Carole Guillonnet. Le prix France Transplant 2016 lui apporte « une visibilité, une notoriété et une reconnaissance » pour la qualité de ses recherches, ainsi que des contacts qui lui permettront d'ouvrir « un champ de possibilités plus large pour les applications de mes travaux », se félicite-t-elle.

De notre correspondante
Anne-Gaëlle Moulun

Infection à VIH Des marionnettes pour parler de la prévention

HF Prévention et ViiV Healthcare propose un nouvel outil de prévention : une improvisation théâtrale réalisée à l'aide de marionnettes qui pourra ainsi délivrer des messages, sur mesure, afin de toucher des publics différents, selon les lieux.

Le dépistage et la prévention du Sida doivent continuer de faire l'objet de tous les efforts puisqu'en France, on estime que seuls 81 % des personnes infectées par le VIH sont diagnostiquées.

À peu près 30 000 personnes infectées l'ignorent et seraient à l'origine de 60 % des nouvelles contaminations. La part des personnes découvrant leur séropositivité en primo-infection (semaines qui suivent la contamination) reste trop faible et stagne à 20 % depuis plusieurs années. Et, 15 % des personnes découvrent leur séropositivité au stade sida. L'exemple du Nord Pas-de-Calais est révélateur : la population sé-

ropositive y est peu nombreuse, mais la prévalence des séropositifs dans la population dépistée sur les lieux de rencontre extérieurs est largement supérieure à la moyenne nationale avec une prévalence de 4,23 % de nouveaux séropositifs (à titre de comparaison, la prévalence est égale à environ 1 % dans les lieux gay parisiens du Marais). « C'est ainsi, actuellement, la région la plus contaminante. Parmi les personnes que nous dépistons, 1/3 sont gays, 1/3 sont des migrants et 1/3 sont hétéros. On doit adapter notre manière d'aller vers chaque public, notamment en innovant avec l'OutReach », a déclaré Jérôme André (Directeur de HF Prévention). Il faut aller à la rencontre des personnes là où elles sont : lieux de rencontres (parkings, forêts, aires d'autoroutes...), centres commerciaux, universités... Être présent partout, surprendre à chaque fois, interpeller tous les publics et former les professionnels de santé pour qu'ils prennent le relais en ville, sont autant d'actions à mener.

Miss MIP et le Virus

Il faut sans cesse innover pour toucher tous les publics et être présents sur tous les canaux. C'est dans cette optique que l'association HF Prévention (expert de la prévention ciblée auprès des publics invisibles) en partenariat avec ViiV Healthcare (laboratoire 100 % dédié à la recherche et aux traitements dans le domaine du VIH) propose un nouveau concept de communication interactif et ludique mettant en scène Miss MIP (Mission in Prevention : agent de prévention santé) et le virus VIH dans une série d'émissions diffusées sur Facebook et YouTube. Un théâtre vivant qui se déplacera dans les universités, dans les centres commerciaux, au cœur des cités et dans les congrès pour aussi sensibiliser les professionnels de santé. Le Pr Christine Katlama (Pitié-Salpêtrière) est la marraine de ce concept novateur.

Christine Fallet

Conférence de presse organisée par HF Prévention et ViiV Healthcare

Valproate

Le remboursement de la Dépakine maintenu

La commission de la transparence de la Haute Autorité de santé vient de rendre un avis dans lequel elle maintient le taux de remboursement de 65 % des spécialités antiépileptiques à base de valproate de sodium dont la Dépakine, Dépakine Chrono et Micropakine.

La Dépakine fait l'objet de controverses depuis octobre 2013, en raison de la description persistante de cas de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate et dérivés. L'agence européenne du médicament (EMA) avait procédé à la réévaluation des spécialités concernées, et à un renforcement des mises en garde sur l'utilisation du valproate de sodium chez les jeunes

filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer, et les femmes enceintes. Ces mises en garde ont été régulièrement rappelées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), tandis que la ministre des Affaires sociales et de la Santé Marisol Touraine a annoncé en mars dernier la mise en place d'une filière adaptée de diagnostic et de prise en charge des enfants souffrant des symptômes liés à l'exposition in utero à cet anti convulsivant.

Considérant l'ensemble des informations en sa possession, « la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 octobre 2011 n'ont pas à être modifiées », peut-on lire dans l'avis de la CT.