

Journée rencontre Hem-Fr et Waldenström
Vienne, 26 septembre 2009.

Session /Questions réponses
Dr Xavier Leleu

Waldenström et hérédité :

La MW ne se transmet pas génétiquement. On ne connaît pas à l'heure actuelle de profil génétique pouvant favoriser la survenue d'une maladie de Waldenström. Cependant, il existe des cas familiaux et une augmentation de l'incidence dans certains groupes ethniques. . En effet, aux Etats-Unis des études ont permis de montrer que certains groupes ethniques étaient plus particulièrement concernés. Ceci pourrait laisser penser qu'il puisse exister des prédispositions génétiques.

Les indicateurs pour suivre la maladie :

Le meilleur indicateur de la maladie, c'est l'examen clinique du patient. Un patient qui va bien avec des examens catastrophiques, ça n'existe pas. Quand le patient va bien, il est inutile de faire un bilan tous les mois. Les patients le ressentent quand ça ne va pas et il est important qu'ils s'écoutent et se connaissent. En revanche s'il y a un traitement, le suivi s'impose de façon rapprochée car il faut faire attention aux complications des traitements. Chez les patients asymptomatiques, un hémogramme et une électrophorèse tous les trois ou quatre mois est largement suffisant, et en cas d'apparition d'un symptôme il faut consulter.

Les examens : laboratoire et autres :

Est-il nécessaire de faire plusieurs Scanners et Pet Scanner pour contrôler le développement des ganglions ?

Moins de 25 % des patients MW ont des ganglions qui dépassent la taille de 1 cm, taille significative en hématologie. Il n'y a pas de raison de multiplier ces examens. Il peut y avoir une dérive au niveau du médecin quand une nouvelle technique est disponible mais aussi une demande de la part du patient qui veut être rassuré ou savoir concrètement où il en est. Un scanner au début de la maladie peut se justifier pour savoir s'il y a des ganglions et il peut être intéressant en fin de traitement, pour mesurer la réponse chez un patient qui en avait initialement. Ceci permet de vérifier si, en plus de la baisse des IgM, le volume des ganglions a diminué. Dans les autres cas, sauf problème particulier, le scanner ne présente pas d'intérêt. Il n'y a pas de justification à faire un Pet-Scan, qui combine deux techniques et qui d'ailleurs ne marche pas toujours très bien dans la WM. De plus, le Scanner et le Pet-Scanner exposent les patients à des irradiations qu'il vaut mieux limiter.

Et les biopsies de moelle ? A Stockholm, le Dr Kyle a dit : une pour le diagnostic, ensuite ce n'est plus nécessaire

Oui mais j'explique au patient qu'en cas de nécessité d'initier un traitement, il est important de confirmer la maladie par une biopsie ostéo-médullaire pour évaluer l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules de la MW. Par ailleurs, il est aussi possible d'établir des arguments forts en faveur du diagnostic de MW par une aspiration de moelle osseuse (et pas une « carotte » par biopsie) qui donne de bonnes indications. Il peut aussi être intéressant de faire un contrôle de l'envahissement médullaire à la fin d'un traitement. Mais les spécialistes n'ont pas tous la même opinion sur la question.

Les traitements

Peut-on traiter plusieurs fois avec Fludarabine ?

Actuellement, vous l'avez vu, il y a plusieurs options de traitement disponibles. Le choix est guidé, en grande partie, par l'état général du patient et ses antécédents éventuels.

Autrefois on pensait que ce n'était pas le meilleur choix de redonner un traitement si le patient avait rechuté. Désormais on est plus nuancé : si un patient rechute dans les deux ou trois ans après avoir été traité, ce n'est peut-être pas très judicieux, mais s'il a eu une longue rémission (six ou sept ans), on peut de nouveau utiliser la Fludarabine et avoir de très bons résultats.

L'allogreffe est en général réservée aux patients qui rechutent rapidement après une ou deux lignes de traitement et qui sont jeunes car c'est dans ce contexte qu'il y a le moins de risques de toxicité. C'est rare mais il y a des patients qui rechutent tous les six mois, voire plus vite encore et on sait dans ce cas que les traitements conventionnels sont peu efficaces. L'indication d'allogreffe peut alors se poser. Il y a des risques à cette procédure, mais qui sont mesurés et rapportés au bénéfice potentiel. Par les équipes spécialistes dans cette procédure. Donc l'allogreffe est possible mais reste exceptionnelle.

Le Rituximab n'est pas efficace pour tous les patients. Ne pourrait-on recourir au test spécifique qui existe avant d'utiliser ce produit ?

La question du polymorphisme avec Rituximab est connue depuis plusieurs années. Un test a en effet été mis au point. Mais son développement n'a pas marché, probablement en raison de son utilité plutôt théorique et de la difficulté à réaliser ce test en routine. Pour les patients ce n'est pas très important. Le Rituximab peut marcher moins bien chez certains, mais il a quand même une certaine efficacité.

Le but des traitements combinés : R-CHOP par exemple, est d'agir simultanément sur plusieurs mécanismes tumoraux et si le Rituximab n'est pas suffisamment efficace à lui seul, il agit néanmoins en synergie avec les autres produits. Le but est de combiner différents mécanismes d'action des médicaments pour augmenter l'efficacité globale.

Je pense que même si vous avez été traité par Rituximab seul sans succès, il n'est pas impossible qu'une combinaison associant du Rituximab à une chimiothérapie puisse marcher.

La plasmaphérèse.

C'est une technique utilisée dans les gammopathies malignes quand le taux d'immunoglobuline est élevé et compliqué d'un « syndrome d'hyperviscosité ». C'est un traitement d'urgence qu'on peut faire plusieurs fois pour diminuer le taux d'IgM avant d'entreprendre un traitement dans la MW. Je pense qu'il faut les réserver aux patients qui présentent une hyperviscosité. Le meilleur test pour dépister cliniquement l'hyperviscosité est le fond d'œil. En cas d'hyperviscosité les patients présentent le « saucisse syndrome » sur la rétine. Une artère ne se dilate pas, mais une veine, elle, se dilate. Quand le sang est épais et circule lentement, les veines se dilatent sauf quand elles passent sous une artère d'où cet aspect de petites poches dilatées qui signe de façon flagrante l'hyperviscosité et justifie la plasmaphérèse. Il existe d'autres signes plus ou moins graves. Si le patient a d'emblée des troubles cérébraux ou cardiaques, il faut agir rapidement. L'hyperviscosité est une urgence.

Je ne recommande pas le recours à la plasmaphérèse uniquement pour diminuer un taux d'IgM élevé. Il ne faut pas traiter une maladie de Waldenström par plasmaphérèse seule. Surtout si on débute un traitement rapidement et étant donné que les associations R-CHOP ou

RFC préviennent le risque de « flare » lié au Rituximab. Il n'y a pas de « flare » quand le Rituximab est associé à la Fludarabine.

L'EPO

L'érythropoïétine. Est-ce qu'on peut l'utiliser ? oui. Est-ce qu'il y a un risque ? oui. Il y a toujours un risque : la polyglobulie. C'est une complication rare qui est lié à une mauvaise utilisation de l'EPO et ou à une mauvaise surveillance. En France le risque lié aux EPO est faible

On ne peut pas prédire le risque de survenue d'une complication thrombotique en lien avec une polyglobulie/hyperviscosité liée à l'administration d'EPO. Mais, par exemple, si un patient a un taux d'IgM très élevé, il vaut mieux éviter de prescrire de l'EPO pour éviter le risque d'hyperviscosité.

En revanche, l'EPO peut être utile pour un patient âgé et fatigué qui ne peut pas recevoir de chimiothérapie en raison d'une altération de l'état général importante. Dans ce contexte, l'EPO peut apporter un bénéfice en corrigeant l'anémie pendant plusieurs mois. Il faut utiliser ce produit en fonction du contexte, cas par cas.

Y a-t-il un moyen d'augmenter le nombre de lymphocytes T ?

Non. Une des complications du traitement par la Fludarabine c'est l'effet immunosuppresseur. Quand on administre un traitement par Fludarabine, les lymphocytes T sont diminués significativement. Donc on prévient les infections par des virus, notamment le virus de la varicelle et du zona (VZV), par un traitement antiviral prophylactique comme le Zelitrex. Mais il n'existe pas de traitement pour augmenter les lymphocytes T. Après un traitement par Fludarabine, le temps de récupération de lymphocytes T fonctionnels est d'environ 3 à 6 mois.

Est ce que les IMiDs augmentent les lymphocytes T et est ce que cela permet une correction de l'immunité ?

On a initialement eu l'espoir d'obtenir cet effet avec les médicaments de la classe des IMiD : les immunomodulateurs, le Revlimid, par exemple. Ça marchait bien au laboratoire (*in vitro*) mais quand on a étudié ce phénomène chez les patients, même si le taux de lymphocytes T augmentait, on n'a pas pu prouver que l'immunité s'améliorait. Il y a un grand écart entre les expériences réalisées en laboratoire et l'effet obtenu chez les patients. Donc pour l'instant, la réponse est non : il n'y a pas de traitement pour augmenter le nombre des lymphocytes T.

La transformation, qu'est-ce que c'est ?

La maladie de Waldenström est une maladie chronique qui évolue lentement mais qui peut, à un moment donné, se développer brutalement, avec l'apparition ou l'augmentation d'un syndrome tumoral plus important et surtout qui évolue rapidement, notamment sous la forme d'adénopathies (ganglions pathologiques). C'est ce qu'on appelle un lymphome de haut grade et *la transformation* c'est l'évolution d'une maladie de bas grade (lentement progressive) à un lymphome de haut grade (rapidement évolutif). Cette transformation était connue dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) sous le nom de syndrome de Richter. Les mécanismes à l'origine de cette transformation ne sont pas bien connus. Le rôle d'une stimulation virale telle que EBV, semble écarté, une évolution naturelle de la maladie est possible par développement d'un deuxième clone notamment, plus agressif, ou un phénomène induit par un les alkylants ou les analogues nucléosidiques. Dans la MW, le dernier mécanisme pourrait être le plus probable. Le pronostic de cette transformation semble meilleur dans la MW par rapport à la LLC.

WM et Amylose :

L'amylose est une maladie de dépôt de protéines insolubles capables d'envahir un certain nombre de tissus ou d'organes. Elle est rare dans la WM. Sa gravité est fonction de l'organe où se déposent ces protéines. Le panel de consensus sur la MW considère désormais que la découverte de fibres d'amylose chez un patient justifie la mise en route immédiate d'un traitement.

Les Greffes :

Autogreffe et allogreffe : Ce sont deux très bonnes techniques.

Autogreffe :

Les autogreffes sont maintenant pratiquées en routine dans tous les services d'hématologie en France. C'est une option pour la maladie de Waldenström, donc il ne faut pas s'en priver. Mais elle ne doit pas être proposée d'emblée, parce que les traitements comportant du Rituximab et de l'Endoxan permettent d'obtenir des résultats similaires à l'autogreffe. Il est donc recommandé de recourir à l'autogreffe seulement en cas de rechute.

Prélèvement des cellules souches

Je crois qu'il est préférable de le réaliser si vous avez moins de 65 ans et si votre hématologue juge qu'un jour vous pourriez bénéficier d'une autogreffe. Le prélèvement est classiquement réalisé en cours de traitement, à l'issue d'un cycle de chimiothérapie.

Est-ce qu'au cours d'une autogreffe on ne risque pas de redonner des cellules cancéreuses prélevées avec les cellules souches ?

Si, c'est possible. Au sein du greffon recueilli, il peut rester des cellules tumorales qui vont être réinjectées au patient au moment de la greffe. Actuellement on n'a pas encore trouvé de technique qui permette de « purger le greffon ». Les tentatives qui ont été faites au cours des années 90 n'ont pas été concluantes : la technique utilisée appauvrissait énormément la qualité du greffon et on constatait néanmoins des rechutes. De plus, on n'a pas la preuve que la quantité de cellules tumorales résiduelles dans le greffon influence directement le risque de rechute.

Allogreffe :

L'allogreffe peu être discutée en cas de rechute chez des patients de moins de 60-65 ans et qui ont un donneur familial ou à partir du fichier, compatible. La décision d'allogreffe doit être prise par des hématologues spécialisés dans l'allogreffe. A Lille, j'adresse des patients pour lesquels il me semble que l'indication d'allogreffe peut être envisagée et l'équipe de greffe décide de sa réalisation après analyse du dossier et examen du patient. L'allogreffe a des chances potentielles de guérir la maladie de Waldenström, mais ce n'est pas du tout évident. La majorité des gens rechutent, surtout maintenant qu'on utilise des méthodes de conditionnement atténué. Il faut donc savoir apprécier le bénéfice et les risques. A Lille, nous adressons environ un patient atteint d'une maladie de Waldenström par an.

Questions diverses

Quid des vaccins ?

Un bénéfice à la vaccination contre le pneumocoque et l'haemophilus influenzae, avec une diminution du risque d'infection, a été démontré dans le myélome multiple.

Le problème est que lorsque les patients sont traités, notamment avec de la Fludarabine, l'efficacité de vaccin sera diminuée, voire nulle. Mais même s'il ne marche qu'à 20 %,

j'aurais tendance à dire qu'il vaut mieux le faire. De façon générale, je recommande aux patients de se faire vacciner contre la grippe saisonnière et le pneumocoque.

Waldenström et fatigue

La fatigue concerne 100% des patients avec une MW. C'est le symptôme de la maladie. Fatigue physique, fatigue intellectuelle, fatigue « sociale », chaque patient en fait l'expérience. Mais il n'y a pas de traitement, il faut que chacun « fasse avec » et s'adapte. Le seul traitement est de traiter la maladie, bien qu'initialement les traitements puissent aggraver la fatigue. Chaque traitement ayant des effets indésirables, on ne peut pas prendre le risque d'initier un traitement uniquement en raison de la fatigue. Lorsqu'un patient signale qu'il est fatigué de plus en plus tôt dans la journée, généralement c'est parce que son état s'est un peu dégradé et qu'on se rapproche du moment où il va falloir débiter un traitement. On ne donne pas d'EPO pour la fatigue s'il n'y a pas d'anémie.

Waldenström et douleurs

Je n'ai pas de demandes particulières de mes patients, en ce qui concerne les douleurs. Les céphalées, maux de tête ou migraines représentent la plainte la plus fréquente chez tous les patients qui consultent un médecin, même s'ils ne sont pas « malades » pour autant. Ce n'est pas un symptôme classique ni très fréquent chez les patients atteints de la MW. Les douleurs musculaires et les douleurs osseuses non plus. Il est possible que certains patients en souffrent, mais étant hématologue j'aurais plutôt tendance à demander l'avis de confrères neurologue ou rhumatologue, qui connaissent mieux ces pathologies que moi.
