

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

La macroglobulinémie de Waldenström

La clinique et les recherches...
Conférence du Docteur Xavier LELEU

La découverte

En 1944, le Dr J.G Waldenström, un médecin suédois identifie une nouvelle maladie à partir du cas de deux patients présentant des saignements des gencives et du nez et dont les taux de globules rouges et de plaquettes étaient bas et la vitesse de sédimentation élevée. Les prélèvements de moelle faisait apparaître une augmentation importante de cellules lymphoïdes et chez lesquels on trouvait une quantité importante d'immunoglobuline monoclonale de poids moléculaire élevé (appelée aujourd'hui IgM) dans le sang. Ces malades présentaient une gammopathie monoclonale, aujourd'hui appelée maladie de Waldenström.

Différents stades jusqu'à la maladie

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) apparaît comme le stade final d'un processus débutant par une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, puis une MW asymptomatique et enfin la MW symptomatique.

Les deux premiers stades ne nécessitent aucun traitement mais seulement un suivi. La MW symptomatique nécessite l'initiation d'un traitement.

Définition de la MW

Moelle :

* Infiltration de la moelle osseuse par une population clonale constituée d'un continuum de cellules de type lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes.

Dans le sérum :

* Existence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgM.

Autres critères diagnostiques

* Expression clonale à la surface de lymphocytes B tumoraux (clonaux) de marqueurs tels que : CD19+, CD20+, CD10-, CD5+/-, CD23+/-, sIg+/-, CD22+ et FMC7+, correspondant à un score de Matutes < 4, et généralement 1 ou 2.

* Anomalies cytogénétiques clonales, notamment une délétion de 6q au caryotype moléculaire FISH (fréquence de 50%) ou une trisomie 4 (fréquence de 20%).

Index pronostique IPSS-WM

Un score pronostique international a été élaboré à partir de l'étude rétrospective d'une série de 574 patients atteints de MW avant l'initiation du premier traitement (IPSS)

L'objectif était d'analyser les caractéristiques des patients au moment de l'initiation du traitement afin de déterminer les facteurs de risque de la maladie.

Plusieurs facteurs indépendants de mauvais pronostique, ainsi que leur seuil, ont été retenus.

- Age > 65ans	- Plaquettes < 100 10 ⁹ /L
- Hb < 11,5 g/dL	- Pic IgM > 70 g/L
- β2 microglobulines > 3 mg/L	

La combinaison des différents critères a permis de définir trois niveaux de risque :

- * risque faible : pas plus d'un facteur défavorable et un âge inférieur ou égal à 65 ans.
- * risque intermédiaire : deux facteurs défavorables ou patients âgés de plus de 65 ans.
- * risque élevé : 3 facteurs de mauvais pronostic ou plus,

Risque	Score	Nombre total patients	Rechutes
Faible	0 ou 1(excepté l'âge)	155 (27%)	38
Intermédiaire	Age > 65 ou 2	216 (38%)	87
Elevé	3 ou plus	203 (35%)	134

Evaluation de la réponse au traitement

Critères de réponse au traitement dans la MW :

Réponse	Réponse complète (RC)	Disparition de la protéine monoclonale en immunofixation; absence d'envahissement de la moelle osseuse sur un prélèvement histologique, disparition de toute adénopathie ou organomégalie. La rémission complète doit être confirmée après 6 semaines
Majeure	Réponse partielle (RP)	Au moins 50% de réduction de la concentration sérique de l'IgM monoclonale sur l'électrophorèse des protéines sériques et au moins 50% de régression des adénopathies et organomégalie.
	Réponse mineure (RM)	Au moins 25% de réduction de la concentration sérique de l'IgM monoclonale à l'électrophorèse

Recherche et Evaluation de nouveaux marqueurs de la réponse au traitement

Les immunoglobulines sont constituées de chaînes lourdes (IgM, en l'occurrence) et de chaînes légères de type Kappa (κ) ou lambda (λ). Il y a un certain nombre de limites à l'utilisation de l'IgM comme marqueur essentiel de la réponse et de la progression, voir comme facteur pronostique dans la MW.

1/ Chaîne légères libres sériques :

Un test immunologique sérique a été récemment développé (Freelite®), beaucoup plus sensible (2 à 4mg/L) que l'immunofixation (sensibilité 100 à 150 mg/L).

Des études ont ainsi pu être menées pour évaluer l'intérêt du dosage des CLLs dans le suivi de la MW, comme c'est le cas dans le suivi du Myélome Multiple (MM) et de l'amylose AL.

* Dans une étude rétrospective de 98 patients (Leleu X, Ghobrial IM et al. 2008), il a été démontré que le niveau des CLLs permettait de différencier significativement les IgM-MGUS des MW et reflétait chez ces derniers la charge tumorale;

Avec différentes analyses statistiques il a également pu être montré que les patients dont la médiane des CLLs se situaient au dessus du seuil médian de 60mg/L dans une étude et 80mg/L dans une autre, présentaient dans le score pronostique WM-IPSS une hémoglobine basse et des beta2M élevées. Par contre il n'existait pas de relation entre CLLs et pic d'IgM.

Le taux des CLLs est un nouveau marqueur de la charge tumorale dans la MW.

* Une étude rétrospective de 42 patients (*Itsykson R, Leblond V. et al. 2008*) a permis de montrer que le taux de CLLs était corrélé avec le délai jusqu'au début du traitement (TTT) : plus le taux des CLLs est élevé au moment du diagnostic, plus le traitement a des chances d'être initié rapidement. Le taux des CLLs (au diagnostic) est prédictif du délai jusqu'au traitement

* Une étude prospective (*Leleu X, Ghobrial LM et al. 2009*) portant sur 72 patients, nouveaux diagnostiqués (n=15) ou en rechute ou réfractaires (n=57) a permis de démontrer que

Le niveau des CLLs est un marqueur performant et précoce pour contrôler la réponse au traitement dans la WM.

Aux yeux des cliniciens, le dosage précoce des CLLs semble être un test « d'avenir ». Ces résultats doivent être confirmés par d'autres études prospectives. Le dosage des CLLs n'est donc, à l'heure actuelle, pas recommandé pour l'évaluation de la réponse au traitement.

Quand faut-il débuter un traitement dans la MW ?

* Le taux d'IgM n'est pas une indication de traitement

* Présence de symptômes cliniques attribuables à la MW

* Hyperviscosité constatée

* Neuropathies dysglobulinémiques

* Insuffisance médullaire : Anémie, leucopénie ou thrombopénie

Principaux traitements en première ligne selon les dernières recommandations :

Alkylants : Chloraminophène - Cyclophosphamide

Analogues nucléosides : Fludarabine – Cladribine - Pentostatine

Anticorps monoclonal anti CD20 : Rituximab

Fludarabine en première ligne

Etude	Nombre patients	Réponses > 50%	Temps médian de rémission en mois
Dimopoulos (1993)	2	100%	NA
Foran (1999)	15	79%	40
Thalhammer & Scherrer (2000)	7	79%	40
Dhodakpar (2001)	118	38,00%	59

Chloraminophène ou Fludarabine ?

* Il n'existe pas d'étude comparative des deux traitements.

* Une étude multicentrique a été entreprise pour comparer :

Chlorambucil : 8mg/m² x 10 j (12 traitements) ou Fludarabine 40 mg/m² x 5 jours (6 traitements)

* Y participaient : Royaume Uni, Australie, France.

Les premiers résultats ont été présentés par le Dr V. Leblond à la SFH 2011 à Paris. Il semblerait qu'il y ait un avantage en termes de survie sans progression au profit de la Fludarabine.

Rituximab

* 28 % de réponses objectives

* 25 % de réponses mineures

* Il existe une probabilité d'augmentation rapide du pic d'IgM dans les semaines qui suivent l'administration de rituximab (effet flare), s'il est administré seul. Pas ou très rare « flares » s'il est administré en combinaison avec une chimiothérapie.

Les combinaisons

Les traitements combinant plusieurs produits donnent les meilleurs résultats.

Combinaisons cyclophosphamide + analogues des Purines

	nbre patients non traités/ rechute	Traitement	Réponses majeures %	durée médiane rémission en mois
Tamburini	14/35	Fludarabine/cyclophosphamide	85	27
Weber	37/0	Cladribine/cyclophosphamide	83	25,6
Dimopoulos	2/9	Fludarabine/cyclophosphamide	55	24
Tam	1/8	Fludarabine/cyclophosphamide	89	38
Hansel	9	Pentostatine/cyclophosphamide	65	NA

Combinaisons avec anticorps monoclonal

Etude	Traitement	Nbre patients	Phase d'essai	Tx réponses total en %
Tam	Fludara/Cytoxan/Rituximab	5	II	80
Weber	Cladribine/Cytoxan/Rituximab	27	II	94
Hansel	Pentostatine/cytoxan/Rituxan	17	II	90

Mais il est apparu que, si les traitements par analogues des purines étaient très efficaces, ils s'accompagnaient d'effets indésirables importants qui ont justifié de nouvelles recommandations du panel d'experts.

Attention : Effets secondaires attendus avec les Analogues Nucléosides : Fludarabine, Cladribine...

- * Maladies auto-immunes, principalement des anémies hémolytique auto-immunes.
- * Infections.
- * Toxicité à long terme affectant les cellules-souches.
- * Transformation en lymphome de haut grade à cellule B (syndrome de type Richter)
- * Syndrome myélodysplasiques voire leucémies aiguës myéloblastiques secondaires avec le traitement

Incidence des transformations et des MDS/AML avec les analogues de nucléoside dans la MW

	Survie (en mois)	Suivi (en mois)	Transformations nombre et %	MDS/AML nombre et %
Leblond. 1998	23	34	5/71 (7%)	1/71 (1,4%)
Leblond. 2001 (bras 1)	41	34	3/45 (6,6%)	4/45 (8,9%)
Tamburini. 2005	64% à 60	41	4/49 (8%)	3/49 (5,6%)
Leleu 2009	NA	NA	9/193 (4,7%)	3/193 (1,6%)

Les études rétrospectives menées en Europe et aux Etats-Unis ont montré une augmentation du risque de transformation en lymphome non Hodgkinien de haut grade et de développer une myélodysplasie/leucémie myéloïde aiguë plus nombreuses chez les patients MW traités avec des analogues de nucléosides. 12/193 soit **6.2%** de patients ayant reçu un analogue nucléosidique ont

développé une MDS/LAM ou une transformation en lymphome de haut grade versus 3/136 soit **1.6 %** chez des patients traités sans analogue nucléosidique (Leleu X. et al. J Clin Oncol 2009)

- Le temps médian pour que ces affections secondaires se manifestent est de quatre ans.
- L'effet de ces affections malignes secondaires devra être analysé plus précisément dans des études prospectives ultérieures notamment chez les patients jeunes.
- Pour les cliniciens, **les risques associés au traitement par les analogues nucléosidiques ne justifient pas qu'on évite de les prescrire aux patients MW mais plutôt qu'on évalue précisément pour chaque patient le bénéfice attendu face au risque potentiel**, particulièrement chez les patients jeunes, compte tenu des options de traitement qui sont maintenant disponibles pour traiter la MW.

Autres combinaisons de traitement

Etudes	Traitement	Nbre patients	Phase d'essai	Total réponses % majeures, mineures
Dimopoulos	Dexamethasone/cytoxan/rituximab	72	II	74
Treon	CHOP/rituximab	13	II	77
Dimopoulos	CHOP/rituximab versus CHOP	72	II	94
Buske	CHOP/rituximab versus CHOP	48	II	91

Au total : Résumé des combinaisons

RFC

Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide

DRC

Dexaméthasone, Rituximab, Cyclophosphamide

R-CVP

Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

R-CHOP

Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone

Toutes ces associations sont efficaces, recommandées et de toxicité acceptable si elles sont suivies par un hématologue. L'utilisation de la fludarabine et des anthracyclines restent difficile et le protocole DRC pourrait être considéré comme le plus facile à proposer en termes de gestion des possibles effets secondaires.

Une greffe hématopoïétique, à savoir une autogreffe ou une allogreffe peut être envisagée dans la prise en charge thérapeutique, mais pas en première ligne. Cette thématique n'est pas développée ici.

Nouveaux agents les plus prometteurs dans la WM

1. Actuellement en phase d'essais cliniques :

Bendamustine

Bortézomib

Bendamustine (Levact®)

La bendamustine a été développée en Allemagne dans les lymphomes. Les essais ont permis un enregistrement de la bendamustine dans le traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent en progression, pendant ou dans les 6 mois, chez des patients ayant reçu un traitement par rituximab seul ou en association.

Cibler le protéasome :

Nouveaux traitements ciblés : Le traitement des dysglobulinémies monoclonales a évolué depuis une dizaine d'années avec la compréhension des interactions entre les cellules tumorales et le microenvironnement de la moelle osseuse qui entraînent une dérégulation de voies de signalisation cellulaire. De nouveaux agents sont disponibles, visant désormais des cibles bien déterminées.

Un inhibiteur du protéasome, le Bortezomib (Velcade) est actuellement utilisé pour le traitement de la MW, avec plusieurs essais cliniques de phase 2 en monothérapie et en association..

Le protéasome est nécessaire à la survie de toutes les cellules y compris les cellules tumorales qui sont plus sensibles que les cellules saines à son inhibition.

Des études expérimentales chez des patients avec un myélome multiple ont confirmé que le Bortezomib induit l'apoptose (mort cellulaire) des cellules myélomateuses malignes en altérant la stabilité ou l'activité des protéines impliquées dans le cycle cellulaire, et semble épargner les cellules normales.

Bortezomib et Rituximab dans la WM en rechute ou réfractaire

Essai de phase II. Plusieurs schémas

* Population de patients en rechute ou réfractaires déjà traités (médiane 3 lignes thérapeutiques précédentes)

* Traitement : (sans dexaméthasone). cycles de 28 jours, 6 cycles au total

Bortezomib 1,6mg/m², 1 fois/semaine, 3 semaines sur 4.

Rituximab 1-4, 13-16.

* Résultats :

30 patients évalués

CR (Réponse complète) 1 (3%) PR (réponse partielle) 16 (53%) et MR (réponse mineure) 10 (33 %)

CR +PR+MR pour 90% des patients en rechute de MW.

Réponse rapide chez la majorité des patients < 3 mois de traitement [2-7 mois]

« Flare » rituximab chez 6 patients (20%)

la durée médiane de la réponse n'a pas été atteinte (3-24 mois et plus)

* Effets indésirables :

neuropathie périphérique de grade 3 chez 1 patient (cycle 6)

autres toxicités de grade 3 et 4 : neutropénie 3 patients, anémie et hyponatrémie 1 patient,

trombocytémie : 1 patient

Pneumonie grade 3 et infection virale : 1 patient (1er cycle) sorti de l'étude à la demande de la famille.

Pas de toxicité rénale, le bortezomib ne nécessite pas d'adaptation de dose chez l'IR ou il est très facile à administrer.

D'autres schémas sont développés en première ligne, essai BDR Européen, dont nous attendons les premiers résultats à l'ASH 2011. Mais aussi l'essai WM2 Français à la rechute pour lequel des premiers résultats devraient aussi être présentés à l'ASH 2011.

(En France le Bortezomib a l'AMM pour le traitement du myélome multiple en rechute ou dans le schéma MPV -Melphalan, Prednisone et Velcade- en 1^{ère} ligne des sujets âgés et non éligibles à la greffe). Il n'a pas l'AMM dans la MW.

2. En cours d'études pré-cliniques :

les IMiDs (Thalidomide, Revlimid, Pomalidomide)

RAD001

Enzastaurin

NPI – 0052

Inhibiteurs des HDAC (histones déacétylases)

Les Immunomodulateurs (IMiDs)

Les immunomodulateurs (IMiDs), nouvelle classe de médicaments parmi lesquels Thalidomide et Revlimid se sont révélés efficaces dans les essais cliniques pour la MW, mais leur toxicité est à prendre en compte.

Thalidomide et Rituximab

* N = 18 patients

* tous ont répondu.

* Après 19 mois de suivi 12/18 patients toujours en rémission

Mais profil de tolérance mauvais comme attendu avec le thalidomide

Lénalidomide et Rituximab

* N = 12 patients

* 4 patients sortis de l'étude pour toxicité hématologique.

* 7 sur 8 ont répondu avec un suivi de 7 mois

Essai arrêté précocement. Cependant un essai de phase 1/2 du lénalidomid en monothérapie dans la MW est conduit en France pour redéfinir la dose maximale tolérée et permettre le développement du lénalidomide dans le futur dans la MW.

Pomalidomide, nouvel IMiD dont l'activité *in vitro* paraît plus importante que celle de Thalidomide.

Essai de phase II Mayo Clinic :

* N = 60

* Pomalidomide (2mg/jour) + Dexaméthasone (40mg, J 1,8,15,22)

* Taux de réponse global : 63% (dont 33% RC)

Les résultats sont très préliminaires

Cibler la voie PI3K/mTOR

Un inhibiteur de la voie PI3K est en cours d'essai : Perifosine dans la WM en rechute ou réfractaire (Phase II) (IM. Ghobrial, X.Leleu, et al. ASCO 2008)

* N = 29 patients

* Perifosine en monothérapie 150 mg/jour, 6 cycles de 28 jours

* taux de réponse global 34,5% (dt 10 réponses minimales)

* Résultats

18 patients en état stable

2 progressions à un an, 4 patients en thérapie et stables

- effets indésirables : vomissements, diarrhées;

Ces résultats ne sont pas très encourageants même si la perifosine était utilisée en monothérapie

Un inhibiteur de la voie mTOR en cours d'essai clinique RAD001 : RAD001 dans la MW en rechute/réfractaire

Essai de phase II sur différents lymphomes, collaboration avec la Mayo Clinic

* agent oral 10 mg/jour

* 30 patients WM

* résultats : très bonne tolérance et réponse globale 40% (RP et RM)

Un inhibiteur de la voie PKC : Enzastaurin dans la MW en rechute/réfractaire (Moreau A.S et al, Blood, 2007)

Enzastaurin (inhibiteur de la PKC β) s'est avéré efficace *in vitro* sur des lignées cellulaires et des cellules de MW *in vivo* sur des souris-WM : inhibition significative de la croissance tumorale après traitement avec enzastaurin. Nous devrions voir une mise à jour des résultats de cet essai à l'ASH 2011, mais de nouveau il semble que ces résultats ne soient pas très encourageants même si l'enzastaurin était utilisé en monothérapie.

De nouveaux agents ciblent le microenvironnement des cellules tumorales

Actuellement les recherches s'orientent vers un autre mode de traitement et le Dr. IM. Ghobrial a un rôle important dans cette recherche. On a constaté que les cellules tumorales de la WM étaient regroupées dans des niches de la moelle osseuse et étaient aidées dans leur développement par ce qu'on appelle *le micro-environnement médullaire* qui, peut être, les met ainsi « à l'abri » des traitements. Bien que jamais démontrée, cette hypothèse est possible et pourrait expliquer les rechutes et les mécanismes de résistance acquis. Comment atteindre les cellules tumorales hors des niches médullaires protectrices ? Il faudrait couper les cellules tumorales de leur soutien médullaire, les faire sortir de leurs niches pour augmenter leur destruction quand elles sont remises en circulation ; ce qui impose de vérifier que les cellules souches médullaires recirculent dans le sang de façon décalée par rapport aux cellules tumorales afin d'éviter une toxicité des traitements sur les constituants normaux des niches médullaires. On a essayé de faire cela avec de premiers succès sur des modèles murins dans le myélome multiple.

Il a été montré *in vitro* que l'AMD 3100 permet d'inhiber l'interaction entre la cellule tumorale de la maladie de Waldenström et son microenvironnement et pourrait sensibiliser les cellules tumorales à l'apoptose (mort cellulaire) induite par le Bortézomib. Ces données nécessitent d'être confirmées et étudiées sur des modèles murins avant d'envisager éventuellement des essais cliniques thérapeutiques.

Conclusion

Pour permettre aux patients atteints de la MW de vivre plus longtemps et dans de bonnes conditions avec cette hémopathie, il faut

Améliorer notre compréhension de la physiopathologie de la MW

- Comprendre le rôle du micro-environnement médullaire
- Développer de nouveaux agents thérapeutiques
- Comprendre les mécanismes de résistance

Ceci nécessite

- des financements
- des essais thérapeutiques
- des groupes coopératifs forts à la fois de patients et de médecins.
- Une association de patients dédiée à la maladie de Waldenström, reconnue, et qui puisse être visible pour informer et éduquer.

A l'image du dernier workshop International qui s'est tenu à Venise, un nombre grandissant de médecins s'intéressent à la MW et en accélèrent les progrès tant sur la physiopathologie que sur les développements thérapeutiques. Nous sommes loin encore de pouvoir promettre la guérison, mais nous sommes de plus en plus nombreux à y travailler, et les patients doivent garder espoir.

Remerciements au Dr Salomon Manier pour sa relecture de ce manuscrit, un jeune interne de spécialité en hématologie, peut être un futur expert de la Maladie de Waldenström.

