

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 de l'état de deux patients qui présentaient des saignements des gencives et du nez, dont les niveaux de globules rouges et les plaquettes étaient bas, la vitesse de sédimentation élevée, dont le prélèvement de moelle faisait apparaître un nombre important de cellules lymphoïdes et chez lesquelles on trouvait en grande quantité une globuline de poids moléculaire élevé (appelée aujourd'hui IgM). Ces malades présentaient ce qu'on appelle maintenant une gammopathie monoclonale.

Différents stades jusqu'à la maladie

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) apparaît comme le stade final d'un processus dont le premier stade est une gammopathie monoclonale, puis la MW asymptomatique et enfin la MW symptomatique.

Les deux premiers stades ne nécessitent pas de traitement seulement un suivi. La MW symptomatique nécessite la mise en place d'un traitement.

Définition de la MW

Dans le sérum :

- * Augmentation du niveau de l'IgM
- * Existence d'un composant monoclonal de type IgM, quelle que soit sa concentration sérique

Moelle :

- * Infiltration de la moelle osseuse par une population clonale constituée de lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes.

Autres critères diagnostiques

- * Infiltration intertrabéculaire sur la biopsie de moelle osseuse.
- * Expression de marqueurs de surface parmi lesquels : IgM+, CD19+, CD20+, CD22+
- * Parmi les anomalies cytogénétiques : des anomalies clonales et une délétion de 6q (fréquence 20 à 60%).

Index pronostique IPSS-WM

Un système international de scores pronostiques a été élaboré à partir de l'étude rétrospective de grandes séries de patients MW (IPSS)

Objectif : tenir compte des caractéristiques et des facteurs de risque du patient au moment de l'initiation du traitement, comme l'avait préconisé le 3ème Atelier International d'Athènes.

Index (scoring system) élaboré à partir de l'analyse rétrospective des dossiers de 574 patients : bilan précédant le premier traitement,

Plusieurs critères indépendants, avec définition d'un seuil, ont été retenus.

- Age > 65ans	- Plaquettes < 100 10 ⁹ /L
- Hb < 11,5 g/dL	- Pic IgM > 70 g/L (mesuré par densitométrie)
- β2 microglobulines > 3 mg/L	- albumine < 35g/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 élevé : avec 3 caractéristiques ou plus,

* risque intermédiaire : les patients restants, avec deux caractéristiques défavorables ou âgés de plus de 65 ans.

Les résultats de l'analyse rétrospective des 574 patients apparaissent dans le tableau ci-après :

Risque	Score	Nombre total patients	Rechutes	Survie médiane (en mois)
Faible	0 ou 1(excepté l'âge)	155 (27%)	38	142,5
Intermédiaire	Age > 65 ou 2	216 (38%)	87	98,6
Elevé	3 ou plus	203 (35%)	134	43,5

Un autre marqueur est actuellement étudié : le dosage des chaînes légères libres du sérum.

Un nouveau marqueur ? Waldenström et chaînes légères libre sériques (CLLs ou sFLC en anglais)

Dans les gammopathies monoclonales telles que la MGUS, mais aussi la MW et d'autres hémopathies malignes, le clone qui produit l'immunoglobuline produit aussi en excès des chaînes légères libres monoclonales (non liées à des chaînes lourdes), de type Kappa (κ) ou lambda (λ).

Un test immunologique sérique a été récemment développé (Freelite[®] kit), beaucoup plus sensible (2 à 4mg/L) que l'immunofixation, auparavant utilisée pour doser les CLLs (sensibilité 100 à 150 mg/L). Des études ont pu ainsi être menées pour rechercher l'éventuel apport 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.

* Une étude rétrospective de 98 patients (*Leleu X, Treon S.P, Ghobrial IM et al. 2008*), a permis de montrer 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 on a également pu montrer que les patients dont les CLLs se situaient au dessus du seuil médian de 60mg/L, 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*) avec différents traitements statistiques a permis de montrer que le taux de CLLs était corrélé négativement 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, que le patient soit symptomatique ou asymptomatique au moment du diagnostic.**

Le taux des CLLs (au diagnostic) est prédictif du délai jusqu'au traitement

* Une étude prospective (*Leleu X, Ghobrial IM 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 nouveau et sûr pour contrôler la réponse au traitement dans la WM.

Tous ces résultats demandent à être confirmés par des études ultérieures mais aux yeux des cliniciens, le dosage précoce des CLLs semble être un test « d'avenir » (actuellement non pris en charge pour la MW mais seulement pour le MM et l'Amylose AL).

Quand faut-il débiter 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
- * Anémie, leucopénie ou thrombopénie

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

Principaux traitements

Alkylants : Chloraminophène - Cyclophosphamide

Analogues nucléosides : Fludarabine – Cladribine - Pentostatine

Anticorps monoclonal : 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.
- * Il n'y a pas (encore ?) de résultats disponibles...

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 (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.

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

- * maladies auto-immunes
- * infections
- * toxicité à long terme affectant les cellules-souches
- * Effets indésirables éventuels à long-terme :
- * transformation en lymphome de haut grade à cellule B (syndrome de Richter)
- * MDS/AML en relation 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 (56%)

Effets à long terme avec les analogues de nucléoside dans la MW et choix de traitement

Les études rétrospectives menées en Europe et aux Etats-Unis ont montré des transformations en lymphome non Hodgkinien de haut grade et développement de 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 nucléoside analogues 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
Tam	Fludara/cytoxan/rituximab	5	II	80
Weber	Cladribine/cytoxan/rituximab	27	II	94
Hansel	Pentostatin/cytoxan/rituximab	17	II	90
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

Résumé des combinaisons

Rituxan Fludarabine Cyclophosphamide RFC		Rituxan – cyclophosphamide doxorubicine Prednisolone R-CVP
Dexamethasone Rituxan Cyclophosphamide DRC		Rituxan – cyclophosphamide doxorubicine vincristine prednisone R-CHOP
	Bortezomib Rituxan (dexamethasone) BR (D)	
	▼	
	Peut-on faire mieux ?	
Nouveaux agents		Thérapeutiques ciblées

Peut-on envisager une greffe hématopoïétique comme traitement ?

Oui

Nouveaux agents prometteurs dans la WM

Actuellement en phase d'essais cliniques :

Bortezomib

les IMiDs (Thalidomide, Revlimid, Pomalidomide)

RAD001

Bendamustine

En cours d'études pré-cliniques :

Enzastaurin

NPI – 0052

inhibiteurs des HDAC (histones deacetylases)

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

Revlimid et rituximab

* N= 12 patients

* 4 patients sortis de l'étude pour toxicité.

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

(En France, Thalidomide et Revlimid ont l'AMM pour le traitement du myélome multiple.)

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)

Nouveaux traitements ciblés

Le traitement des gammopathies monoclonales a évolué depuis une dizaine d'années avec la compréhension des interactions entre les cellules tumorales, l'environnement de la moelle osseuse et les voies de signalisation qui apparaissent dérégulées dans ces processus et de nouveaux agents sont disponibles qui visent désormais des cibles bien déterminées.

Cibler le protéasome :

3 inhibiteurs du protéasome : Bortezomib (Velcade), NPI-0052, et Perifosine sont actuellement utilisés ou en cours d'études pour la MW.

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.

http://www.edk.fr/reserve/print/e-docs/00/00/06/C1/document_article.md

Des études expérimentales chez des patients avec un myélome multiple ont confirmé que Bortezomib, en altérant la stabilité ou l'activité de ces protéines impliquées dans le cycle cellulaire, induit l'apoptose (mort des cellules) des cellules myélomateuses malignes et semble épargner les cellules normales. D'où l'idée d'utiliser les inhibiteurs du protéasome dans d'autres maladies du sang.

Bortezomib et rituximab dans la WM en rechute ou réfractaire

Essai de phase II

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

* Traitement : (sans dexaméthasone)

cycle de 28 jours

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

Rituximab 1-4, 13-16 6 cycles au total

* 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, thrombocytémie : 1 patient

Pneumonie grade 5 et infection virale : 1 patient (1er cycle) sorti de l'étude à la demande de la famille.

(En France le Bortezomib a l'AMM pour le traitement du myélome multiple.)

Perifosine dans la WM en rechute ou réfractaire (Phase II)

(M. Ghobrial, X.Leleu, et al. ASCO 2008)

* N=29 patients

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

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

* Résultats

18 patients en état stable

2 progressions

a un an, 4 patients en thérapie et stables

* effets indésirables : vomissements, diarrhées;

NPI-0052

Isolé à partir d'un micro-organisme marin ce nouvel inhibiteur du protéasome s'est montré actif in vitro sur des lignées cellulaires résistantes à Bortezomib, dexaméthasone, doxorubicine et les IMiDs. Des essais cliniques sont en cours sur plusieurs sites.

Cibler la voie PBK/mTOR

Deux inhibiteurs de mTOR sont en cours d'essai clinique **RAD001** et **Enzastaurin**

RAD001 dans la MW en rechute/réfractaire

<http://ash.confex.com/ash/2008/webprogram/Paper10677.html>

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

* agent oral 10 mg/jour
* 30 patients WM
* résultats :
très bonne tolérance
réponse globale 40% (RP et RM)
Enzastaurin

Moreau A.S et al, Blood, 2007(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284528>)

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.

De nouveaux agents ciblent l'environnement 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 les met aussi à l'abri des produits de traitement qui ne peuvent y pénétrer c'est le « homing ». Comment les atteindre sans détruire complètement la moelle ? (ce qu'on fait par irradiation avant certaines greffes...) Il faudrait les couper de leur soutien, les faire sortir de leurs niches pour les détruire pendant quand elles sont remises en circulation, ce qui permettrait aussi aux cellules normales de pouvoir à nouveau se multiplier. On a essayé de faire cela avec de premiers succès sur la souris.

Certains produits en expérimentation (Pérfosine, AMD 3100) ont permis d'inhiber cette fonction protectrice et de renvoyer les cellules tumorales dans la circulation où on a pu mesurer par cytométrie un flux augmenté de leur nombre après injection du produit.

En sacrifiant des souris et grâce à l'examen par microscopie confocale à balayage laser il a été possible de visualiser la diminution des niches qui se vident quand on inhibe le « homing », comparé à la moelle témoin d'une souris non traitée . Ensuite, on a injecté un produit destiné à détruire les cellules circulantes (en l'occurrence, Bortezomib) et le résultat a été celui attendu. Les souris ayant reçu les deux traitements ont survécu et se portent bien !

Conclusion

Le Dr. Leleu a conclu sa présentation en indiquant que, pour permettre aux patients MW de vivre avec cette maladie chronique plus longtemps dans de bonnes conditions, il faut

- Comprendre 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.
