

Waldenström France

Réunion Patients-Médecins, Paris, 24 septembre 2011

Conférence de Madame le Professeur Véronique Leblond

Prise en charge de la maladie de Waldenström

L'exposé concerne l'ensemble des traitements anciens, actuels et certains traitements futurs utilisés dans la prise en charge de la maladie de Waldenström (MW).

Les résultats sont présentés sous forme de tableaux statistiques et ne correspondent pas nécessairement aux résultats observés chez un patient donné, qui a reçu ou reçoit ce type de traitement.

Les questions qu'on se pose face à un patient peuvent être schématisées ainsi :

* Qui traite-t-on ?

* Quand traite-t-on ?

* Comment traite-t-on ?

Qui traite-t-on?

La réponse doit être adaptée au patient et pour cela on va essayer d'apprécier :

L'état général du patient et les co-morbidités plutôt que l'âge. En effet les traitements sont plus ou moins rapides, plus ou moins toxiques et on va adapter le traitement au patient.

Les caractéristiques de sa maladie: certains patients présentent une *cytopénie* : anémie importante, thrombopénie ou neutropénie et risquent d'être sujets à des infections si on fait un traitement lourd d'emblée, donc il faut adapter le traitement en tenant compte des caractéristiques cliniques et biologiques.

La nécessité ou non de contrôler rapidement la maladie: pour d'autres patients il va être nécessaire de contrôler rapidement la maladie parce qu'elle est délétère d'une façon ou d'une autre et on ne va pas choisir le même traitement car les produits n'agissent pas tous à la même vitesse.

Les facteurs pronostiques : il existe des outils, *les facteurs pronostiques*, qui peuvent apporter des indications sur la façon dont la maladie est susceptible d'évoluer, si elle est agressive ou pas, en fonction de certains critères.

L'éventualité d'une intensification : chez certains patients plus jeunes, si dans l'avenir on envisage l'éventualité d'une intensification (greffe auto ou allo ...) on en tiendra compte. En effet, certains traitements risquent de compromettre le prélèvement des cellules souches du patient.

Les co-morbidités et l'état général du patient:

La maladie de Waldenström n'est pas une maladie pédiatrique ! Age médian au diagnostic: 68 ans.

Un patient âgé peut être en bonne forme ou présenter des co-morbidités plus ou moins nombreuses. Il existe une échelle de mesure : CIRS(G), qui permet d'homogénéiser les observations et d'établir un score de co-morbidités. Le score de co-morbidités est évalué à l'aide de différents critères et considéré comme plus important que l'âge.

Le patient âgé avec une hémopathie maligne est un patient complexe, à haut risque et fragile...

Quelquefois on a besoin du gériatre, qui dispose de critères encore plus approfondis. On travaille de plus en plus en collaboration avec les gériatres, afin de réaliser une évaluation onco-gériatrique.

Ainsi on pourra définir un programme personnalisé de soins : on traite un patient, pas une maladie.

Quand traite-t-on ?

Cas de Waldenström asymptomatique : on trouve de plus en plus de patients asymptomatiques, découverts à l'occasion d'examen biologiques approfondis demandés pour des raisons diverses : c'est souvent une VS augmentée qui déclenche la recherche. En sorte que 30 à 40% des cas de MW sont

asymptomatiques au moment du diagnostic, et dans ce cas un traitement n'est pas nécessaire. En effet, un traitement précoce :

- * ne prolonge pas la survie
- * peut par contre avoir des effets indésirables sans être curateur et
- * peut aussi induire des résistances.

Ce sont les trois raisons qui font qu'on ne traite pas une MW diagnostiquée mais asymptomatique. Cependant beaucoup de traitements sont encore prescrits à tort, le message n'est pas passé...

Les critères cliniques et biologiques pour initier un traitement

Pour traiter, il doit y avoir des manifestations cliniques de la maladie :

* *C'est une maladie de la moelle*, déjà là, elle peut poser des problèmes : anémie, thrombopénie... qui sont des indications de traitement. Adénopathies : on en découvre dans un peu moins de 18% des cas. Mais la présence de ganglions ou une hypertrophie modérée de la rate ne sont pas nécessairement des indications et ne nécessitent pas de traitement tant qu'elles n'évoluent pas.

* *C'est une maladie qui peut être inflammatoire*, entraîner une fatigue, des sueurs, une augmentation de la CRP, donner des signes inflammatoires aigus et un amaigrissement du patient, des sueurs profuses, si le retentissement clinique pour le patient est élevé, il n'est plus asymptomatique et ça peut être une indication de traitement.

* *La présence de l'immunoglobuline monoclonale* dans le plasma peut être délétère :

* si elle est élevée, le syndrome d'hyperviscosité peut donner des maux de tête, des vertiges, la maladie est symptomatique, il faut traiter.

* il peut y avoir une cryoglobulinémie, si l'immunoglobuline se dépose au froid dans les petits vaisseaux avec possibilité d'effets très délétères : nécrose cutanée, atteintes rénales ou neurologiques, il faut traiter,

* ou bien elle se dépose au niveau du nerf, abîme les fibres de la myéline et cause des neuropathies, dont la plupart sont des anti-mag : si celle-ci est sévère on traite, sinon, on surveille,

* ou elle peut se déposer dans les tissus, c'est rare, et causer une amylose.

Donc on ne traite pas une maladie, mais un patient, et un patient symptomatique. Dès lors que la maladie est symptomatique, on connaît les critères, donc il ne sert à rien d'attendre, il faut traiter.

Il y a des choses plus difficiles à comprendre : certains patients ont une immunoglobuline monoclonale mais ils n'ont pas véritablement une MW : il n'y pas d'augmentation dans leur moelle osseuse de cellules lymphoplasmocytaires, qui définissent la MW. Mais cette gammaglobuline monoclonale peut néanmoins être délétère, elle peut se déposer sur le nerf par exemple ou donner une cryoglobulinémie : elle est symptomatique, donc on va la traiter comme s'il s'agissait d'une MW. A partir du moment où il y a un pic monoclonal, il y a un clone, si c'est une immunoglobuline M, ça peut être un état très très précoce d'une MW et on sait que 1% de ces patients (avec une gammopathie monoclonale) va, chaque année, évoluer vers une MW.

En résumé, les critères pour initier le traitement sont :

- * altération de l'état général
- * masse tumorale
- * Hémoglobine < 10, plaquettes < 100 000
- * IgM symptomatique (hyperviscosité, neuropathie sévère, cryoglobulinémie, etc...)

Comment traite-on la MW ? Les options

- Alkylants
- Analogue des purines
- anticorps monoclonaux
- Agents biologiques
- Intensification : autogreffe et allogreffe

Tableau : **Traitement de première ligne: chimiothérapie**

	Réponse globale	Réponses complètes	Médiane de survie sans progression	Essais randomisés réalisés
chlorambucil	40-80 %	< 5 %	26-46 mois	Clb quotidien vs Clb intermittent
Analogues purines	37-79 %	< 5 %	24-40 mois	Fluda vs Clb WM1
Purine + cyclophosphamide	70-90 %	< 5 %	27-36 mois	
CHOP	40-60 %	5-10 %	22-24 mois	R-CHOP vs CHOP
alkylants combinés	80,00%	15,00%	40-45 mois	

► **Alkylants et analogues des purines :**

Les réponses : les traitements actuels donnent très peu de rémissions complètes, à l'exception des greffes. Dans d'autres maladies les réponses sont meilleures.

Cependant, la MW est une maladie un peu particulière et peut-être les critères de réponses qu'on utilise ne sont-ils pas bien adaptés à cette maladie. On regarde le pic d'IgM, quand il n'y en a plus il faut encore aller vérifier dans la moelle l'absence de cellules tumorales.

Mais pour pouvoir évaluer les traitements il faut pouvoir faire des comparaisons rigoureuses. Une étude internationale, menée de juillet 2001 à décembre 2009 a permis de réunir un nombre significatif de patients, de poser les bonnes questions et de travailler de façon rigoureuse.

Plusieurs équipes françaises : FCGCLL&WM, GOELAMS et GELA ont participé et des groupes anglais et quelques australiens; tous ensemble ont réalisé l'essai intitulé WM1 incluant 418 patients sélectionnés à partir des mêmes critères (les MW étaient majoritaires et aussi quelques patients avec des pathologies proches (aucun patient n'avait encore été traité, inclusion selon des données biologiques déterminées), qui ont été répartis par tirage aléatoire en deux groupes (essai randomisé) et qui ont reçu un traitement soit par chlorambucil (Chloraminophène) soit par Fludarabine.

Pour avoir 418 patients il a fallu 8 ans Cela a été long mais cela a permis d'avoir des bras équilibrés et des traitements homogènes.

Les critères de réponses étaient : le type de réponse et la durée de réponse.

on a pris en compte : réponse complète (CR) + réponse partielle (PR)

(La réponse partielle (PR): correspond à une réduction supérieure à 50% de la masse tumorale, les réponses mineures ont été ignorées).

Y a-t-il eu une différence dans les réponses entre les deux traitement?

Dans la MW, pas de différence significative entre chloraminophène et Fludarabine: a priori on répond aussi bien à l'un qu'à l'autre.

Mais pour la durée de réponse (PFS) : on répond beaucoup plus longtemps avec fludarabine qu'avec chloraminophène. (progression free survival) trois ans contre deux ans.

Et la survie ? Elle est un peu plus courte dans le bras chloraminophène que dans le cas fludarabine.

Donc en choisissant Fludarabine en première ligne, pour les gens qui peuvent la recevoir, on fait un peu mieux qu'avec chloraminophène.

Sans cette étude on n'aurait pas pu mettre cela en évidence, sachant que la MW ne représente que la moitié environ des causes de décès, les autres causes étant : les infections, des causes non liées à la maladie ou au traitement, et des cancers.

Mais fludarabine est plus toxique que chloraminophène et ne sera pas nécessairement retenue chez un patient âgé fragile, qui ne supporterait pas une infection. Les résultats généraux ne sont pas toujours applicables pour un individu.

On a vu fludarabine et chloraminophène en monothérapie.
Mais qu'en est-il des anticorps monoclonaux ?

► **Anticorps monoclonaux :**

Deux sont utilisés en routine : le mabthera, ou rituximab, que vous connaissez sans doute, anticorps monoclonal anti-CD20, qui utilisé seul est efficace chez un patient sur deux environ, dont la durée de réponse n'est pas très longue, c'est donc bien de l'associer avec des chimiothérapies.

Il y a de meilleurs résultats et quelques réponses complètes. Avec analogues des purines, bendamustine, endoxan, dexaméthasone ou avec les anthracyclines comme R-CHOP. Ce sont des mélanges, anticorps monoclonal et chimiothérapie. Aujourd'hui, on ne peut pas dire : celui-ci est meilleur. On ne sait pas, il n'y a pas eu d'essais randomisés. On sait que certains sont plus toxiques. Il y en a où il y a un peu plus de réponses mais nous n'avons pas de données statistiques.

La Bendamustine, fabriquée en 1963, par un chimiste allemand de l'Est avec une méthode artisanale. C'est un mélange d'alkylant : proche de l'endoxan et d'analogue des purines proche de la fludarabine. C'est une drogue mixte mais qui a des effets originaux en plus chez le patient. C'était le seul produit utilisé en Allemagne de l'Est jusqu'à la chute du Mur pour un grand nombre d'indications de maladies hématologiques. A la chute du Mur, elle a été récupérée par les Allemands de l'Ouest qui l'ont développée, notamment dans les lymphomes et pour la MW. Un essai a été réalisé R-Bendamustine versus R-CHOP, le traitement utilisé dans les lymphomes et dans la population des MW on a montré que R-Bendamustine faisait mieux que R-CHOP. Mais comme elle est proche de l'association fludarabine-endoxan, c'est une drogue qui marche bien dans la MW. On n'a pas d'essai encore, seulement des cas qui en ont bénéficié, mais c'est probablement une drogue d'avenir.

Question : est-ce que Bendamustine aura l'AMM? Bendamustine n'aura certainement pas l'AMM pour une maladie orpheline. Elle à l'AMM pour les patients LLC qui ne peuvent pas recevoir Fludarabine, pour le myélome chez les patients qui ne peuvent recevoir Velcade et pour le lymphome folliculaire résistant à Mabthera... mais on fera avec, pour la MW...

► **Allogreffe et autogreffe :**

Ce sont des traitements qui sont réservés à une population qui a peu, sinon pas, de co-morbidité, surtout pour l'allogreffe. Donc souvent des patients jeunes...

L'expérience française des greffes a été reprise il y a quelques années à partir de l'étude des résultats de l'EBMT (le fichier européen des greffes) avec Nathalie Dhedin et Oliver Tournilhac : on a regroupé les patients MW qui avaient reçu une greffe.

Au total, 66 patients pour 70 greffes parce que certains ont eu une auto et une allogreffe. La plupart avaient été multitraités, surtout les patients ayant reçu une allogreffe. La moitié des allogreffés a reçu un conditionnement atténué, relativement léger, mais qui permet quand même d'être efficace avec la greffe sans être trop toxique, parce que les patients, pour beaucoup, avaient plus de 60 ans.

Que ce soit l'autogreffe ou l'allogreffe, on obtient des réponses complètes, ce qui était très rare avec les traitements conventionnels exposés précédemment (environ 4%). Donc on a une qualité de la réponse qui est meilleure quand on fait des traitements lourds et l'allogreffe est le seul traitement curateur.

Question : allogreffe, autogreffe et conditionnement ? Pourquoi un conditionnement « léger » dans le 2ème cas ?

Quand on fait une autogreffe, on prélève les cellules du patient, puis on lui fait une chimiothérapie lourde (BEAM), si on ne lui ré-injectait pas ses cellules, il serait en aplasie pendant des mois. Donc l'intérêt de l'autogreffe n'est pas de passer les cellules, mais d'avoir l'équivalent d'une super-transfusion qui permet de sortir très vite le patient d'aplasie, l'intérêt de l'autogreffe c'est la grosse chimio faite auparavant.

Mais dans l'allogreffe, on fait une petite chimio et ça marche mieux. Pourquoi? Parce qu'on compte sur l'effet allogénique.

En effet, dans l'allogreffe on prélève des cellules du donneur, familial si on peut ou sinon, du fichier, puisqu'il en existe un au niveau mondial qui permet de rechercher un donneur compatible. Dans les

frères et sœurs, on a une chance sur 4 de trouver un donneur compatible sinon on recherche au niveau du fichier...

Mais quand on a les cellules du donneur qu'on va réinjecter au receveur, les cellules du donneur n'ont jamais vu des cellules tumorales de MW et elles vont rejeter ces cellules tumorales, ce que ne peut pas faire l'autogreffe puisque ce sont les propres cellules du patient MW qu'on lui réinjecte.

Donc, l'effet allogénique de cette allogreffe passe par l'effet immunologique du donneur contre le receveur, alors que le seul intérêt de l'autogreffe c'est cette chimio puissante. Mais il n'y aura pas d'autre traitement.

Dans l'allogreffe, la chimio est moins lourde mais c'est cet effet allogénique qui peut permettre de guérir. C'est la première fois qu'on prononce le mot de guérison dans cette maladie parce qu'on sait que c'est possible.

Quand on regarde les rechutes après auto et allogreffes (une autre diapo): on voit que des rechutes sont possibles même dans l'allogreffe, mais dans l'autogreffe, pratiquement tous rechutent, à plus ou moins longue échéance.

La médiane des rechutes dans l'autogreffe est de 4 à 5 ans. Certains auront une rémission de 10 ans, d'autres vont rechuter à 2 ans.

L'autogreffe est un traitement qui permet d'avoir une bonne réponse, mais cette réponse n'est pas définitive. Cependant, chez des gens jeunes, ça peut permettre de ne pas avoir de traitement pendant 5,6 ou 7 ans, c'est un « plus ».

Avec l'allogreffe, on peut rechuter, mais on peut aussi guérir. Ce n'est pas la loterie, c'est statistique, toutefois, rien n'est déterminé pour un patient donné.

Avec une allogreffe, quand elle est indiquée, il faut peser le rapport bénéfices/risques. C'est la responsabilité de l'hématologue, mais aussi le choix du patient, qui est également pris en compte.

Il existe un risque de GVH, cet effet allogénique contre la maladie, car il peut s'exercer aussi contre les cellules du receveur et donner cette maladie du greffon contre l'hôte, qui peut être mortelle.

On sait que le patient peut bénéficier de la greffe, mais l'hématologue ne peut pas prédire à l'avance si le patient en face de lui sera dans le groupe qui aura la GVHD, ou pas. Et la GVH, quand elle n'est pas trop sévère c'est très bon pour traiter la maladie. C'est un choix compliqué. Mais si c'est un patient jeune qui a déjà eu plusieurs lignes thérapeutiques, que la réponse est de plus en plus courte, on va finir par arriver devant un mur. Par contre, il faut sauter le pas. On peut considérer que c'est une chance...

Question : quid de la recherche du donneur ?

On fait un typage HLA (on regarde les antigènes que portent vos cellules) et on va rechercher si leur association est fréquente ou rare. Si elle est fréquente on va facilement trouver des donneurs, si elle est rare, ça peut être beaucoup plus compliqué. On va d'abord regarder dans la fratrie, s'il y en a une, sinon on va « faire un coup de sonde » c'est à dire qu'on va regarder dans le fichier mondial si on a une chance ou non de trouver un donneur. Cela, ça prend très peu de temps : en 15 jours, on sait s'il y en a, ou pas. Après « s'il y en a », il faut affiner les choses et cela, ça peut être plus long. Mais dans les greffes en urgence, ce qui n'est jamais le cas pour une MW, en deux mois on peut arriver à faire la greffe.

Question : mais jusqu'à quel âge peut-on faire une greffe ?

Ce n'est pas une question d'âge, mais plutôt de co-morbidités. Pour un patient de 65 ans qui est en forme, il n'y a pas de problème, mais on ne va pas proposer une greffe à un patient de 55 ans avec un diabète ou une hypertension, ou qui a déjà fait plusieurs infarctus. On ne le proposera pas non plus à un patient de 80 ans : il a plus de chance de vivre plusieurs années sans ce type de traitement. De même, on ne va pas le proposer non plus à des patients qui ont trois ou quatre ans de rémission après un traitement. Tous ces critères sont à prendre en compte.

Question ? Et avec une amylose ?

À partir du moment où la maladie est contrôlée amyloïde et que le rein est bien, ce n'est absolument pas une contre-indication, ça n'interdit pas une allogreffe, non plus qu'une autogreffe.

► Les nouvelles drogues :

La structure schématisée d'un lymphocyte B est présentée sur une diapositive qui montre qu'à l'extérieur, il y a de nombreuses molécules et qu'à l'intérieur se trouve une énorme machinerie, qui est la même dans toutes les cellules (protéines, facteurs d'activation etc...)

Donc les nouvelles drogues vont s'adresser soit :

* à des molécules de surfaces portées par le lymphocyte B, pour le détruire, surtout les anticorps monoclonaux : le mabthera, anti CD20, ou viser d'autres molécules qui peuvent aussi être des cibles thérapeutiques. De nouveaux anticorps anti-B, déjà développés pour d'autres maladies, commencent à être utilisés dans certains essais pour la MW, comme ofatumumab, qui sont en cours d'expérimentation. Peut-être font-ils un peu mieux que le mabthera, mais cela reste à prouver. Ce n'est pas une grande avancée thérapeutique pour le moment.

* soit à la machinerie interne, qui va aboutir ou pas à l'effet oncogène (phénomène de multiplication qui peut aboutir à un lymphome, une MW ou autre) cette machinerie peut être aussi une cible thérapeutique.

Différents produits ont déjà été essayés dans la MW :

Perifosine (publications Dana Farber) un anti Akt qui a donné quelques résultats. Ce sont de toutes petites séries, le nouveau produit est toujours donné en monothérapie parce qu'il faut qu'il ait déjà une petite efficacité lorsqu'il est utilisé seul, pour qu'on envisage de l'utiliser dans une combinaison. Il y a peut-être des pistes, probablement pas en monothérapie, mais en association.

Bortezomib (Velcade) qui est un inhibiteur du protéasome, de la machinerie cellulaire; utilisé de façon courante dans les myélomes, il a bénéficié de beaucoup d'essais dans cette maladie.

Il y a eu d'autres essais avec d'autres drogues, mais sur de toutes petites séries :

Lénalidomide, qui est un immunomodulateur utilisé dans le myélome; on a commencé à l'utiliser dans la MW, avec quelques résultats. Xavier Leleu l'a utilisé dans un essai qui se termine : c'est encourageant mais de même, insuffisant en monothérapie.

Enzastaurine étudié en association avec I. Ghobrial au Dana Farber, étude dont les résultats ne sont pas encore publiés. Il y a de petites réponses, peut-être faudra-t-il ensuite passer à une association.

Toutes ces nouvelles drogues sont en tout début de développement mais elles donnent des espoirs. Dans la MW, on a la « chance » de bénéficier des progrès qui sont faits dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et dans le myélome.

En ce qui concerne le **Velcade**, pas mal d'associations avec le mabthera ont été réalisées (S. Treon) avec des réponses qui ne sont pas mauvaises, mais leur suivi est encore très court et il faut toujours l'utiliser en association. Cela peut être une option thérapeutique pour des patients déjà traités auparavant, souvent associé au mabthera, mais ce n'est pas une panacée ; et il peut donner des neuropathies, déjà souvent présentes dans la MW, donc entraîner un risque d'aggravation.

En conclusion, on peut classer les patients en trois catégories :

Les **GO-GO** : c'est-à-dire, allons-y! Patients sans co-morbidités pour lesquels on peut envisager d'avoir une bonne réponse, qui aura des chances d'être également longue. Dans ce cas, « on met le paquet »!

Les **SLOW-GO** : il y a quelques co-morbidités. Le but est d'obtenir des réponses qui ne soient pas trop toxiques en utilisant un traitement bien adapté au patient.

Les **NO-GO** : là on freine plutôt, on donne un traitement pas trop toxique, privilégiant la qualité de vie. C'est elle qui va être considérée comme essentielle.

Tableau résumé: le choix des traitements en fonction de la situation du patient

Drogue	réponse	vitesse réponse	Durée du traitement	coût	myelotoxicité	Toxicité cellules souches
Combinaison rituximab + analogues de nucléosides (slow go, go-go)	80%	1,5-2 mois	6 mois	élevé	oui	++
Combinaison rituximab + analogues de nucléosides + agents alkylant (go-go)	90%	1,5-5 mois	6 mois	élevé	oui	+++
Combinaison rituximab + agents alkylant +/- doxorubicine (go-go, slow-go)	70-90%	1-2 mois	6 mois	élevé	oui	++

Conclusions principales des Workshops internationaux :

- ▶ La plasmaphérèse n'est qu'un traitement symptomatique
- ▶ Alkylants, analogues des purines et rituximab sont un choix raisonnable en première ligne
- ▶ Alkylants et analogues des purines peuvent compromettre le prélèvement de cellules souches
- ▶ L'autogreffe doit être réservée aux patients réfractaires ou en rechute
- ▶ Les allogreffes doivent être réalisées dans le cadre d'essais thérapeutiques
- ▶ Le traitement est à adapter en fonction des co-morbidités

Projet

Un grand projet va concerner tous les groupes européens qui travaillent sur la MW. Son objectif est de regrouper les forces pour entreprendre un grand essai randomisé afin d'évaluer l'intérêt ou non d'associer Velcade au traitement RCD (Mabthera + Endoxan + dexaméthasone), qu'on a considéré comme traitement de référence : est-ce mieux ou le résultat est-il le même quand on adjoint Velcade à cette association ?

L'essai débutera en 2012, et concernera des patients pas encore traités et en bonne forme.

Question : qu'est-ce que pomalidomide ?

C'est un médicament de la même classe que légalidomide, en essai de phase II dans les myélomes chez les patients qui sont résistants à légalidomide, et il donne dans ce cas des résultats très encourageants. Dans la MW il va sans doute être essayé au Dana Farber, mais légalidomide ne donne pas tellement de résultat dans la MW et il s'avère assez toxique. Pomalidomide est une sorte de « super » légalidomide.

Question : réutilisation d'un traitement de première intention après une très bonne réponse,

On peut tout à fait le réutiliser une seconde fois. En revanche, quand un traitement utilisé en première ligne donne une réponse courte ou pas du tout de réponse, il faut changer. La réutilisation ou non est basée sur la durée de la première réponse.

<< Fin de la conférence, la suite dans la session questions-réponses >>