

# Compte-rendu de la conférence du professeur Véronique Leblond, organisée par l'association Waldenström France

Paris le 10 novembre 2018

Professeur Véronique Leblond : chef du département d'hématologie à la Pitié-Salpêtrière.

## Introduction :

Après avoir rappelé la force d'une fondation telle qu'IWMF (International World Macroglobulinemia Fondation) dans la lutte contre la maladie de Waldenström (MW) et donc l'efficacité de toute association pour un tel combat, le professeur Leblond a mis en avant les progrès «fulgurants» réalisés depuis 10-15 ans que ce soit dans l'étude des mutations des cellules malades ou dans la mise à disposition du traitement ciblé.

Cette conférence constitue un tour d'horizon sur la maladie en exposant l'état des connaissances de MW, la façon de la traiter ou de ne pas la traiter, les derniers résultats sur les recherches.

Elle intègre les questions posées à l'avance par les malades et se passe de façon interactive : chacun pouvant intervenir au cours de l'exposé lui-même en posant des questions.

MW a été découverte en 1944 par Jan Gösta Waldenström, on l'appelle d'ailleurs Macroglobulinémie Waldenström, son incidence annuelle sur la population en France est de 3 à 5 cas par million d'habitants, elle touche 2 fois plus les hommes que les femmes.

On ne peut affirmer qu'il existe une prédisposition génétique même s'il y a un fond génétique puisque l'on retrouve plus souvent des cas d'hémopathies au sein des familles que ce soit MW ou une autre, de même le virus de l'hépatite C peut entraîner une lymphoprolifération lymphoplasmocytaire type MW.

MW est une maladie chronique qu'il n'y a donc pas, en général, urgence à traiter, c'est une maladie débutant dans le moelle osseuse le plus souvent asymptomatique et «découverte» fortuitement.

V. Leblond rappelle au passage qu'il est très important de se faire vacciner contre la grippe ainsi que de faire vacciner son entourage puisque MW affaiblit les défenses immunitaires. On doit également se faire vacciner contre les pneumocoques (Prévenar, puis Pneumovax).

## Diagnostic

Le diagnostic se fait à la suite d'une Numération de la Formule Sanguine (NFS) et d'une électrophorèse des protéines sériques, il s'appuie également sur une mesure de la bêta 2 microglobuline. Il est nécessaire d'effectuer un myélogramme et/ou d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM avec une étude biologique des cellules de la maladie : études génétiques, immunophénotypage ...). On peut éventuellement faire un scanner ou une échographie pour détecter d'éventuels ganglions situés en profondeur ou d'autres examens tel qu'un électromyogramme (EMG) en fonction des signes cliniques.

## Qui traite-t-on ?

Le choix du traitement se fait plus en fonction de la comorbidité et de l'état général du patient que de son âge. Ce choix prend en compte les caractéristiques de la maladie tels que l'anémie, le nombre de plaquettes sanguines mais aussi le profil génétique des cellules malades dans le cas des thérapeutiques dites ciblées, de façon à mettre en évidence une éventuelle mutation des gènes MYD88 L265P ou celle de CXCR4.

On peut noter que le temps médian avant de débiter un traitement chez les patients asymptomatiques est supérieur à 7 ans car les patients asymptomatiques ne sont pas traités et uniquement surveillés avec une consultation 3 mois après et tous les 6 mois voire un an ensuite. Cette surveillance porte sur le poids, les éventuelles poussées fébriles, la mesure des IgM (immunoglobuline de la classe M) et du pic monoclonal, la numération de formule sanguine.

Si 70% des patients sont asymptomatiques et ne nécessitent aucun traitement, il n'en est pas de même pour les autres, on peut donc énumérer les différents signes de la maladie qui d'ailleurs ne sont pas tous concomitants ; ils consistent en un syndrome tumoral, une prolifération des lymphocytes, l'existence d'une IGM délétère ou encore de l'anémie, de l'hyperviscosité, un purpura, une neuropathie sévère ou un syndrome de Raynaud.

Ces différents signes de la maladie se traduisent par différents symptômes tels que la fatigue, l'essoufflement, les saignements, les céphalées, les troubles de la vue, de la confusion, des manifestations neurologiques douloureuses ou des fourmillements...

## Quand traite-t-on ?

S'il existe une baisse du taux d'hémoglobine et une hausse des IgM et à condition que la maladie soit symptomatique, un traitement peut être initié. On peut cependant noter qu'un pic d'IgM supérieur à 30g/l n'est pas suffisant en soi pour débiter un traitement, il faut qu'il existe un risque d'hyperviscosité que montre l'examen du fond d'œil et dont les symptômes peuvent être des céphalées, des acouphènes et qui sont le signe d'une viscosité cérébrale, il existe ainsi un syndrome hémorragique car les facteurs de la coagulation sont « cassés ».

On peut noter également que c'est au médecin de montrer s'il existe ou non un lien entre MW et un symptôme quel qu'il soit.

Les manifestations cliniques de la MW qui initient un traitement sont par conséquent des adénopathies, de la fatigue, les signes B (des saignements, de la fièvre ou encore des suées), une neuropathie sévère, une éventuelle cryoglobulinémie quand les IgM précipitent au froid, une maladie des agglutinines froides, une amylose.

Les critères cliniques et biologiques pour le traitement sont donc l'évaluation du pic monoclonal IgM "monitoré par l'électrophorèse », une recherche des cryoglobulines, celle des agglutinines froides, une NFS, une estimation de la bêta2 microglobuline

On peut également mettre en place des traitements symptomatiques : une plasmaphérèse permet de faire diminuer la viscosité du sang, le Lyrica permet d'alléger les douleurs neuropathiques, et l'érythropoïétine permet de lutter provisoirement contre l'anémie.

## Les types de traitement

On peut distinguer 4 grands types de traitement de la MW :

- Les anticorps monoclonaux
- La chimiothérapie
- Les agents biologiques et les thérapeutiques dites ciblées
- les autogreffes et les allogreffes.

Un anticorps monoclonal tels que le Mabthéra (Rituximab) est peu toxique mais comporte un risque d'élévation du pic monoclonal en début de traitement, c'est l' "effet flare", son efficacité est moyenne et courte, il ne marche pas bien seul, il doit être associé à une chimiothérapie comprenant des agents alkylants comme l'Endoxan ou de la Bendamustine ou des analogues des purines comme la Fludarabine. Les réponses sont souvent satisfaisantes même si ces drogues offrent peu de rémissions complètes : de toute façon la qualité de la réponse n'est pas un gage de sa durée.

L'autogreffe ne guérit pas mais offre une très bonne réponse alors que l'allogreffe qui peut être très toxique est la seule thérapeutique qui offre des cas de guérison complète.

## Les agents biologiques et les essais thérapeutiques

La deuxième partie de la conférence porte sur les nouveaux agents et les essais thérapeutiques sans lesquels il ne peut y avoir de progrès : la mutation génétique de MYD88 favorise la prolifération de cellules malades c'est pourquoi une drogue telle qu'Ibrutinib bloque une protéine qui s'appelle Tyrosine Kinase de Bruton (BTK) qui est elle-même nécessaire pour que la maladie se développe et s'aggrave.

Il existe également d'autres médicaments tels que l'Idéalisib qui sont en cours d'essai et qui pourront constituer des possibilités de traitement.

C'est parce que la compréhension des mécanismes biologiques est devenue plus claire qu'il est possible de mettre au point des thérapeutiques dites ciblées.

Ibrutinib est utilisé depuis quelques années et donne des réponses quels que soient les patients mais elles sont faibles si le patient n'est pas muté notamment pour MYD88 : il existe de très bonnes réponses quand on associe Ibrutinib et Mabthéra mais très peu sont complètes, ainsi selon l'étude Innovate rapportée en juin 2018 par le docteur Dimopoulos à Stockholm 82% des patients étaient bien et ne connaissaient pas de rechute 30 mois après le début du traitement

## Toxicité de l'Ibrutinib

Sans que cela soit automatique, Ibrutinib peut se montrer toxique de multiple façon et surtout en début de traitement. On peut ainsi relever des problèmes de saignement, des folliculites, des éruptions prurigineuses ou non, un peu de diarrhée, des risques d'infection faibles mais réels, des douleurs articulaires, musculaires tels que des crampes, des hématomes, des ecchymoses.

Cependant ce traitement peut très bien ne poser aucun problème y compris pour les risques cardiaques qui constituent un point sensible au-delà du début du traitement, ainsi l'arythmie par

fibrillation auriculaire ou l'hypertension artérielle peuvent survenir ou s'aggraver en cours de traitement : il convient alors de prévenir son médecin en cas d'essoufflement ou de palpitation inexpliqués.

En réalité, ces traitements ne sont jamais réellement ciblés, l'Ibrutinib bloque également BTK dans le myocarde et son équivalent dans les plaquettes ce qui explique les éventuels troubles du rythme cardiaque ou ceux de la coagulation.

En cas de nécessité telle une opération chirurgicale, Ibrutinib peut être arrêté mais cela doit être justifié par les troubles susmentionnés, il est préférable d'éviter si possible les arrêts et les reprises fréquentes car cela risque de nuire à l'efficacité du traitement.

S'il est possible par exemple de prendre séparément de l'aspirine et de l'héparine, il sera contre-indiqué de multiplier les médicaments qui perturbent ou interagissent sur les mécanismes de la coagulation, bien sûr, c'est le médecin qui prescrira ce qu'il est possible de faire.

Avant de débiter le traitement, de façon à éviter toute interaction entre médicaments chaque patient doit faire ce qu'on appelle une conciliation médicamenteuse, c'est-à-dire établir avec son médecin la liste de tout ce qu'il prend comme médicament en y incluant ceux qui peuvent être jugés comme anodins tels que les produits parapharmaceutiques, les plantes les herbes ...etc. Le millepertuis, par exemple peut rendre l'Ibrutinib beaucoup moins efficace.

### **D'autres traitements...**

Un autre médicament présenté comme un "super Ibrutinib" ( Zanubrutinib) a fait l'objet d'un essai randomisé dont les résultats seront présentés en 2019.

De même Vénétoclax, qui par une autre voie qu'Ibrutinib doit favoriser la mort des cellules cancéreuses et qui a été essayé dans le cas de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) offre de nouvelles possibilités de traitement sans que l'on sache encore s'il constituera un traitement de référence pour la MW

On attend également les résultats d'un essai européen en chimiothérapie auquel la France a participé et qui porte sur l'association de RCD (rituximab-cyclophosphamide-dexaméthasone) et Bortézomib (Velcade).

On peut enfin noter que la thérapie mettant en jeu les Car T-cells permettrait à des lymphocytes T transduits avec un virus de détruire les cellules cancéreuses. Ce traitement très onéreux est pour l'instant très toxique: il est donc vraiment trop tôt pour indiquer la place qu'il occupera dans le traitement de la MW.

### **Brève conclusion**

La conférence de près de 2h45 s'est achevée par ce triple précepte :

- Traiter ou ne pas traiter, c'est la vraie question comme l'affirmait déjà J. Waldenström en 1991.
- Écouter le patient et expliquer.
- Améliorer sa qualité de vie.