

## Approche diagnostique et thérapeutique actuelle

# La maladie de Waldenström

Dr méd. Ekaterina Chigrinova<sup>a</sup>, PhD; Dr méd. Martin Andres<sup>a</sup>; PD Dr méd. Anja M. Schmitt Kurrer<sup>b</sup>; Prof. Dr méd. Ulrike Bacher<sup>a</sup>; PD Dr méd. Alicia Rovó<sup>a</sup>; Prof. Dr méd. Anne Angelillo-Scherrer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Inselspital, Bern; <sup>b</sup> Institut für Pathologie, Universität Bern, Bern



Cette revue discute de l'importance de la découverte de nouveaux marqueurs biologiques pour le diagnostic et le traitement de la maladie de Waldenström et propose une révision des recommandations thérapeutiques récentes.

## Introduction

La maladie de Waldenström (MW) est un lymphome non-hodgkinien (LNH) indolent lymphocytaire B de type lymphoplasmocytaire. Sa caractéristique principale est la sécrétion d'une paraprotéine monoclonale de type immunoglobuline M (IgM) par des lymphocytes clonaux. Les propriétés biologiques de cette paraprotéine, comme sa longue demi-vie et les activités auto-immune et hémolytique qu'elle entraîne, sont responsables d'un tableau clinique très particulier et complexe comprenant le syndrome d'hyperviscosité (SHV), la cryoglobulinémie de type II, l'anémie hémolytique à agglutinines froides (MAF), la neuropathie périphérique (NP) et la formation d'amyloïde de type AL. Le diagnostic différentiel de la MW avec certains types de LNH B indolents est resté longtemps essentiellement clinique, car le composant lymphoplasmocytaire ne pouvait pas être identifié par des marqueurs spécifiques immunologiques ou moléculaires.

La découverte récente de la mutation L265P du gène MYD88 («myeloid differentiation primary response 88»), présente dans 90% des cas de MW, ainsi que de celle de la mutation de CRXC4 («chemokine receptor type 4»), détectée dans 30% des cas, ont considérablement changé l'approche diagnostique. En outre, la puissance pronostique et le potentiel thérapeutique de ces mutations en tant que cibles moléculaires sont actuellement en cours d'évaluation.

L'émergence de nouveaux schémas thérapeutiques et de molécules ciblées a motivé également une révision de la plupart des recommandations thérapeutiques pour la MW.

## Epidémiologie

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une affection rare, qui représente environ 1-2% des hémopathies malignes avec une incidence ajustée à l'âge de

3,4 par million pour les hommes et de 1,7 par million pour les femmes en Europe [1, 2]. Le pic d'incidence se situe dans la 6<sup>ème</sup> décennie. Les formes familiales représentent 4,3% et l'anamnèse familiale positive est associée à un mauvais pronostic [3]. La médiane de survie est actuellement de 8 ans, étant en amélioration depuis le début des années 1990 où elle se situait à 6 ans [4].

## Etiologie et pathogénèse

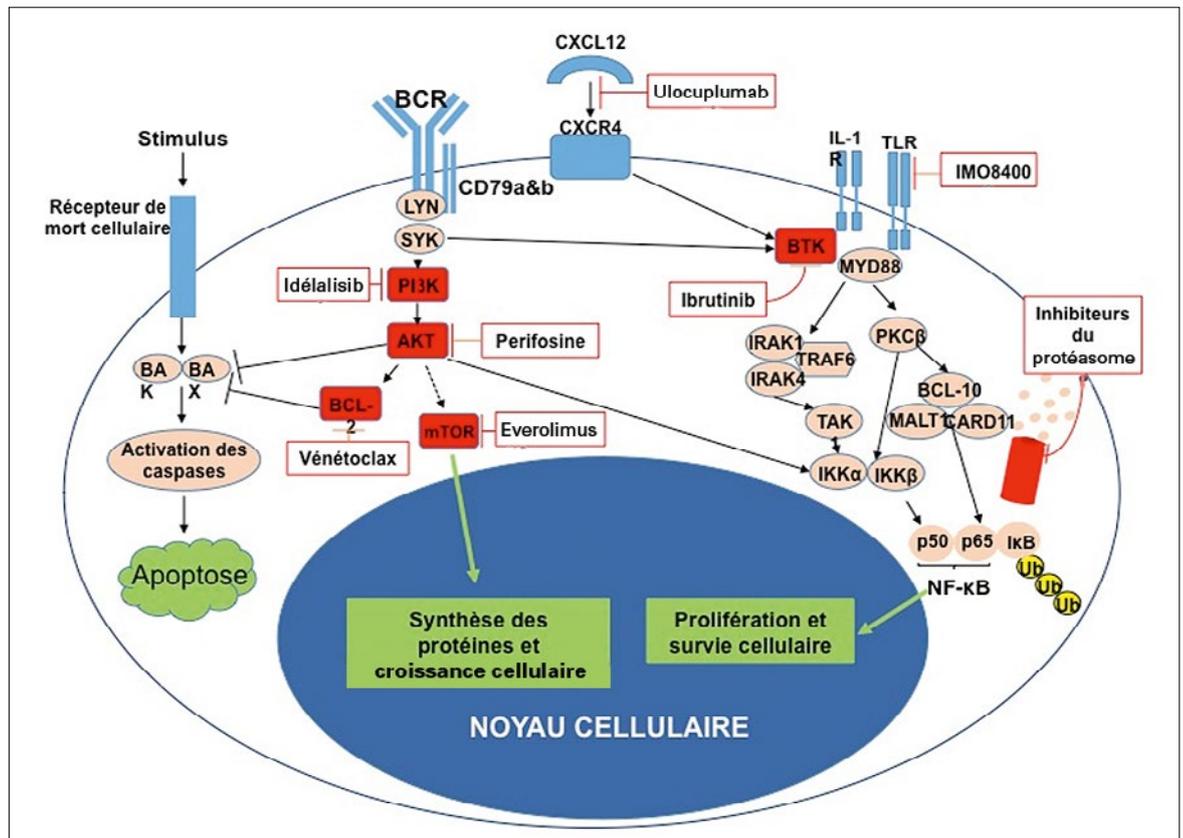
Le séquençage du génome complet des cellules tumorales de 30 patients avec une MW a permis d'identifier une anomalie récurrente, la mutation L265P du gène MYD88 [5]. Les études de validation ont montré sa présence dans environ 90% des cas de MW et dans la moitié des cas de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) à IgM, ce qui confirme son importance en tant qu'événement oncologique primordial [6-8].

Le gène MYD88 code pour une protéine (adaptatrice cytosolique) qui forme un complexe avec la tyrosine kinase de Bruton (BTK) phosphorylée. Cette interaction permet de maintenir la prolifération des lymphocytes clonaux via l'activation du facteur de transcription nucléaire kappa B (ou NF-κB, «nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells») [9, 10].

Un autre gène muté, le CXCR4 a également été découvert dans 30% des cas de MW [11]. Il existe 2 types de mutation: non-sens (CXCR4<sup>ns</sup>) et frameshift (CXCR4<sup>fs</sup>) [12]. La mutation<sup>ns</sup> a été initialement décrite chez les patients avec le syndrome WHIM (verrues – hypogammaglobulinémie – infections – myélokathexis), un déficit immunitaire autosomique dominant héréditaire. Ce type de mutation active les voies de signalisation responsables de migration et d'adhésion des lymphoplasmocytes clonaux, y compris au niveau de la niche médullaire. En effet, la présence de la mutation CXCR4<sup>ns</sup> est plus souvent associée à une infiltration massive de



Ekaterina Chigrinova



**Figure 1:** Voies de signalisation activées dans la maladie de Waldenström (MW) et cibles thérapeutiques potentielles (adapté/traduit avec l'aimable permission de Springer Nature d'après [14]: Kapoor P, Paludo J, Ansell SM. Waldenström Macroglobulinemia: Familial Predisposition and the Role of Genomics in Prognosis and Treatment Selection. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(3):16, doi: 10.1007/s11864-016-0391-7. Copyright 2018).

Le séquençage génomique des lymphocytes a mis en évidence des mutations somatiques de MYD88 chez la plupart des patients et de CXCR4 dans un faible pourcentage de cas. Ces mutations jouent un rôle essentiel dans la pathogenèse de la MW. Le produit du gène MYD88 est impliqué dans la voie de signalisation des TLR («toll-like receptor») et joue le rôle de protéine adaptatrice. Après stimulation par les TLR, MYD88 est recruté et forme un homodimère qui se complexe à IRAK4 («interleukin-4 receptor associated kinase»), qui active à son tour IRAK1 («interleukin-1 receptor [IL-1R] associated kinase») conduisant ainsi à l'activation du facteur de transcription nucléaire kappa B (ou NF-κB, «nuclear factor-kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells»). Des études récentes montrent qu'IRAK et la tyrosine kinase de Bruton (BTK) activent de façon indépendante la voie NF-κB et par là, la prolifération cellulaire.

la moelle osseuse dans MW [13]. Ces découvertes pathogénétiques ont servi de base à l'exploration d'un vaste spectre de cibles pour de nouveaux agents thérapeutiques (fig. 1) [14].

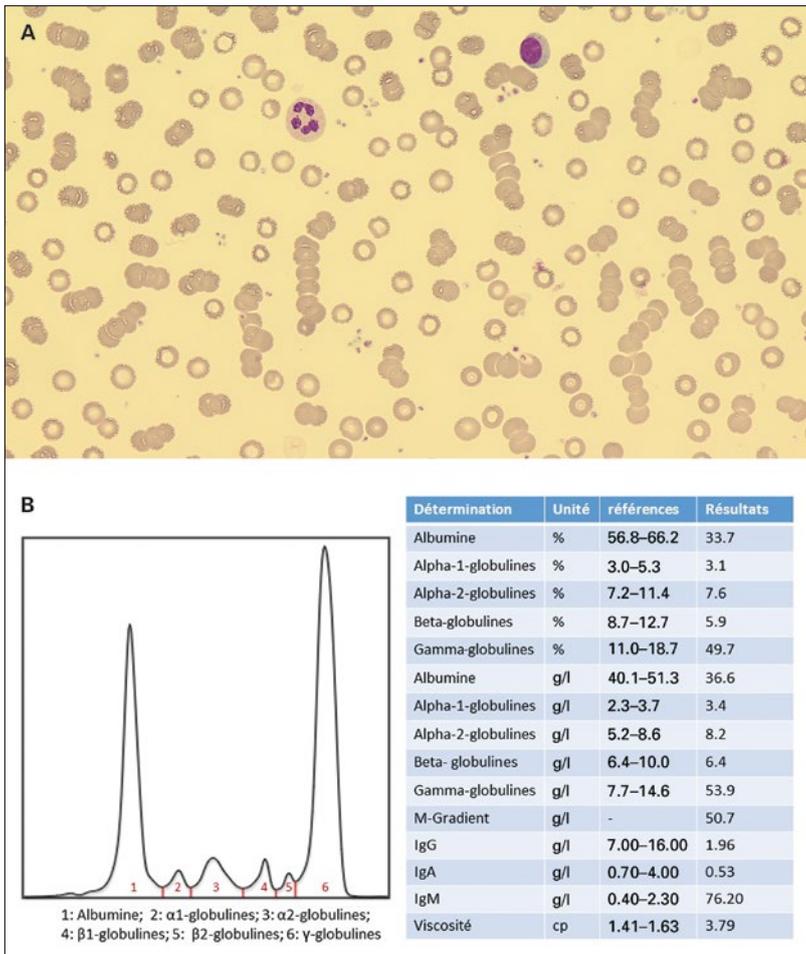
Les lymphoplasmocytes de la MW portent également une mutation somatique au niveau des régions variables des chaînes légères des immunoglobulines. Sa présence signifie leur passage par une stimulation antigénique. L'état d'inflammation chronique peut donc être considéré comme un des facteurs étiologiques de la MW. En effet, le risque de MW est 3 fois plus important, par exemple, chez les porteurs de l'hépatite C chronique [15].

Finalement, les aberrations chromosomiques récurrentes incluent les délétions 4q et 11q ainsi que la trisomie 4. Les 2 derniers sont associées à une évolution défavorable de la maladie [16].

## Diagnostic et diagnostic différentiel

Selon les critères révisés par l'«International Myeloma Working Group» en 2014, le diagnostic de la MW associe un taux de paraprotéine supérieure à 30 g/l (fig. 2), une infiltration médullaire par des lymphoplasmocytes clonaux supérieure à 10% (fig. 3) et la présence de symptômes cliniques liés à la paraprotéinémie IgM (SHV, MAF, NP et amyloïdose AL). Les cas de MW remplissant les critères biologiques, mais asymptomatiques sont considérés comme ayant une MW indolente (ou «smoldering») [18].

Les lymphocytes clonaux portent un phénotype des B-lymphocytes mûrs, se dirigeant vers une maturation plasmocytaire. Ils expriment CD20, CD19, CD22 et CD79a et plus rarement CD25 et CD38. Ils sont généralement négatifs pour les marqueurs CD23, CD5, CD103. La clo-



**Figure 2:** Sang périphérique et analyse des protéines sériques. **A)** Frottis du sang périphérique avec des rouleaux érythrocytaires dans le contexte de la paraprotéinémie IgM. **B)** Electrophorèse et immunofixation des protéines sériques: un pic monoclonal dans la zone de migration des gammaglobulines correspondant à la paraprotéine de type IgM.

nalité se confirme par l'expression uniforme de chaînes légères lambda ou kappa (fig. 4) [17].

Le diagnostic différentiel et ses critères sont présentés dans le tableau 1.

La mutation L265P du gène MYD88 peut être retrouvée également dans environ 4–15% des cas de lymphome de la zone marginale splénique et dans 7% des lymphomes MALT («mucosa associated lymphoid tissue») [19, 20].

Compte tenu du potentiel pronostique et thérapeutique, la recherche des mutations du gène CXCR4 est également importante, mais au vu d'absence d'implication pratique actuelle, celle-ci n'est pas recommandée en dehors des études cliniques [22]. Les mutations des 2 gènes peuvent être recherchées par une PCR au niveau du sang périphérique.

## Présentation clinique

Il existe deux types majeurs de symptômes:

- ceux liés à la production de la paraprotéine IgM, notamment le SHV et ses conséquences, la NP, la MAF et la cryoglobulinémie de type II;
- ceux liés à l'infiltration des organes par des lymphocytes tumoraux, à savoir les adénopathies, l'organomégalie (hépatosplénomégalie) et l'infiltration médullaire entraînant des cytopénies, la thrombopénie et l'anémie étant les plus fréquentes.

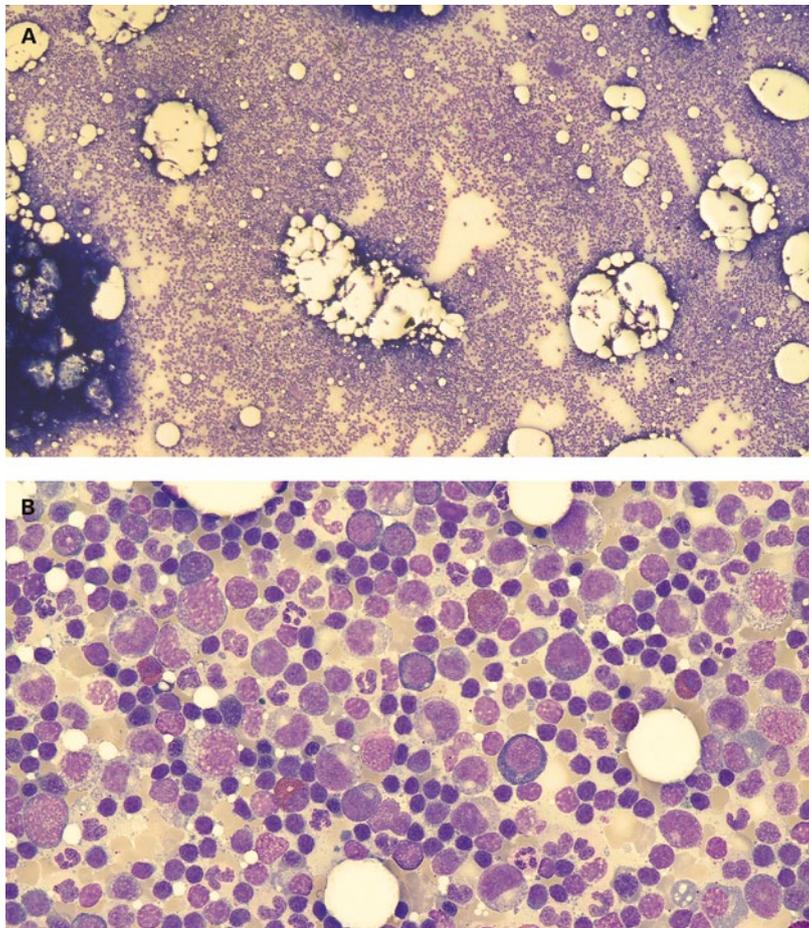
En ce qui concerne le SHV, il n'y a pas obligatoirement de corrélation entre la gravité des symptômes et l'importance de la viscosité sanguine [25]. Généralement, le SHV est très rare chez les patients avec un taux d'IgM

**Tableau 1:** Diagnostic différentiel de la maladie de Waldenström.

Entité	Composante cellulaire	Taux d'IgM	Mutation L265P du gène MYD88	Symptômes cliniques	Infiltration médullaire (pattern histologique)	Symptômes cliniques associés à la paraprotéine IgM
MGUS	Lymphocytes clonaux	<30 g/l	50–60%	Absents	<10%	Absents
MW indolente	Lymphocytes clonaux	>30 g/l	90–100%	Absents	>10%	Absents
Lymphome de la zone marginale splénique	Lymphocytes villeux	<30 g/l	4–15%	Symptômes B +/-	Diffuse, >10%, pattern intra-sinusoidal	Absents
Lymphome de type MALT	Masses extranodales, atteinte des muqueuses (l'estomac, l'orbite, etc.)	<30 g/l	7%	Symptômes B +/-	Présente dans <20% des cas, pattern nodulaire	Absents
MW	Lymphoplasmocytes clonaux	>30 g/l	90–100%	- Symptômes B +/- - Symptômes associés à la paraprotéinémie IgM	>10%, pattern interstitiel diffuse/nodulaire	Présents
Myélome multiple à IgM	Plasmocytes clonaux	>30 g/l	Absente	Critères CRAB	>10% plasmocytes clonaux	Absents/présents

MGUS: gammopathie monoclonale de signification indéterminée; CRAB: hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie, atteinte osseuse; MALT: «mucosa-associated lymphoid tissue»; MW: maladie de Waldenström.

inférieur à 40 g/l et donc la mesure de la viscosité n'est pas indiquée dans ces cas [26]. Les échanges plasmatiques sont recommandés en cas de SHV clinique, même



**Figure 3:** Myélogramme (May-Grünwald-Giemsa): **A)** Moelle riche (cellularité environ 80%); x10. **B)** Infiltration diffuse par des lymphocytes polymorphes (lympho- et lymphoplasmocytes) représentant 60% de la cellularité totale; x60.

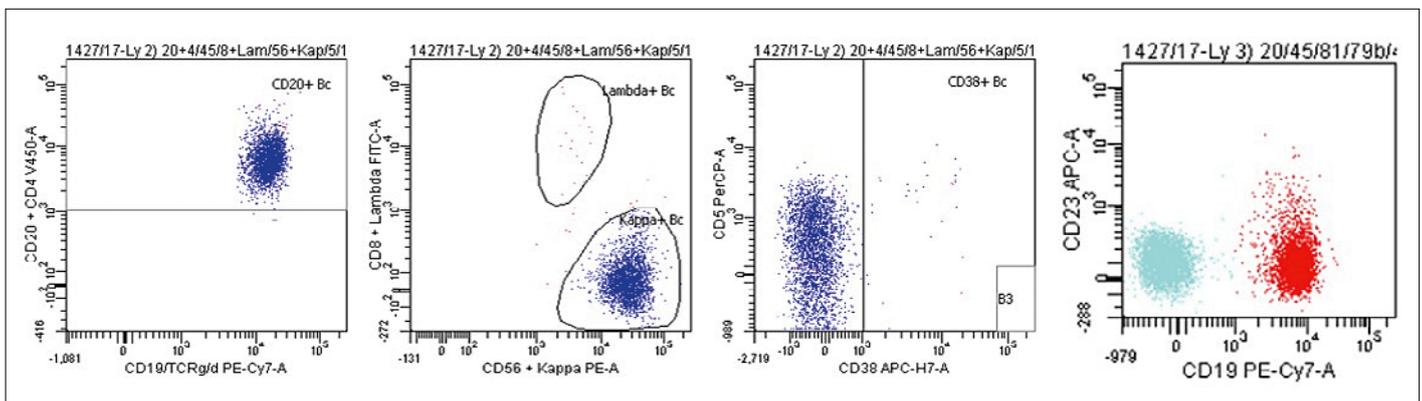
si la viscosité sérique ne dépasse pas 4 centipoises (cP), ainsi que dans les cas asymptomatiques avec une viscosité supérieure à 4 cP avant l'introduction d'un traitement de rituximab (R) [22]. R est connu pour entraîner une augmentation brutale de la paraprotéinémie IgM atteignant des pics transitoires très élevés («flares») et pouvant provoquer de novo ou aggraver le SHV préexistant [27, 28].

La neuropathie périphérique (NP) causée par une cross-réactivité des IgM avec la glycoprotéine associée à la myéline («myelin-associated glycoprotein» [MAG]) est présente dans environ 20% des cas [29, 30]. Les anti-MAG peuvent aider à préciser le diagnostic, mais ils ne sont pas spécifiques étant présents dans 50% des patients sans symptômes neurologiques. Une amyloïdose de type AL doit être exclue en cas d'une NP associée à l'hépto- ou splénomégalie, surtout chez les porteurs des chaînes légères monoclonales de type lambda [31].

Les propriétés hémolytiques des IgM de type agglutinine froide sont responsables dans 10% des cas du développement d'une MAF et d'une cryoglobulinémie de type II. Les symptômes cliniques de type syndrome de Raynaud sont cependant rares et sont associés à une activité des agglutinines froides à une température inférieure à 22 °C [32]. La cryoglobulinémie de type II peut être également associée à une hépatite C chronique sous-jacente. Dans ce cas, le traitement antiviral améliore les symptômes [33].

### Critères pronostiques

Le système pronostique actuel, l'ISSWM («International Prognostic Scoring System for MW») est applicable seulement aux patients symptomatiques, présentant l'indication à un traitement spécifique (tab. 2) [34, 35].



**Figure 4:** Immunophénotypage de la moelle osseuse par cytométrie en flux. Les lymphocytes anormaux expriment les marqueurs suivants: CD19, CD20 (expression d'intensité intermédiaire), CD5 (expression partielle). Le CD23 et le CD38 sont négatifs. Il y a une expression monoclonale kappa. L'expression du CD5 est retrouvée dans 10% des cas de la maladie de Waldenström.

**Tableau 2:** Score International «Prognostic Scoring System» (IPSS) pour la maladie de Waldenström (adapté/ traduit avec l'aimable permission de John Wiley and Sons d'après [31]: Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2017;92(2):209–217. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.).

Facteurs pronostiques	Valeurs seuil	Points
Age	>65 ans	1
Hémoglobine	≤11,5 g/l	1
Plaquettes	≤100 G/l	1
β2-microglobuline	>3 mg/l	1
IgM monoclonale	>70 g/l	1
Survie selon le groupe de risque		
Catégories de risque	Score	Médiane de survie exprimée en mois
Bas	0–1 et âge ≤65 ans	142,5
Intermédiaire	2 ou âge >65 ans	98,6
Elevé	>2	43,5

L'introduction de nouveaux marqueurs moléculaires tels que les mutations des gènes MYD88 et CXCR4 ouvre un nouveau chapitre dans le pronostic de la MW. L'étude sur le génotypage de 175 patients avec MW a montré que: a) la présence de mutations au niveau des deux gènes, MYD88 et CXCR4, est associée à un tableau clinique plus agressif, le SHV et l'infiltration massive de la moelle osseuse; b) la mutation L265P du gène MYD88 est associée à une meilleure survie indépendamment du statut mutationnel du CXCR4; c) la présence et le type de mutation du CXCR4 n'influencent pas la survie globale et que d) les cas portant le type sauvage des deux gènes ont la survie globale la plus courte [13].

### Traitement (tab. 3)

Compte tenu du fait que la MW est une forme rare de LNH, il n'existe pas d'étude de phase III menée dans une population homogène de patients avec une MW. Par conséquent, il n'y a pas de traitement standard.

**Tableau 3:** Schémas actuels sélectionnés.

Schémas	Médicaments	Voie	Doses	Cycles	Jours
<b>R–benda</b>	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J1
C1–6: 6 × 28 jours = 24 semaines [52]	Bendamustine	IV	90 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J1–2
<b>R–FC</b>	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J1
C1–6: 6 × 28 jours = 24 semaines [57]	Fludarabine	IV	25 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J2–4
	Cyclophosphamide	IV	250 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J2–4
<b>DRC</b>	Dexaméthasone	PO	20 mg	C1–6	J1
C1–6: 6 × 21 jours = 18 semaines [81]	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J1
	Cyclophosphamide	PO	100 mg/m <sup>2</sup> 2x/d	C1–6	J1–5
<b>BDR</b>	Dexaméthasone	PO	40 mg	C2, 5	J1
C1: 1 × 21 jours = 3 semaines	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C2, 5	J1
C2–5: 4 × 28 jours = 16 semaines [82]	Bortezomib	SC	1,3 mg/m <sup>2</sup>	C1	J1, 4, 8, 11
		SC	1,6 mg/m <sup>2</sup>	C2–5	J1, 8, 15, 22
<b>CaRD induction</b>	Dexaméthasone	PO	20 mg	C1–6	J1–2, 8–9
C1–6: 6 × 21 jours = 18 semaines [83]	Carfilzomib	IV	20 mg/m <sup>2</sup>	C1	J1–2, 8–9
			36 mg/m <sup>2</sup>	C2–6	J1–2, 8–9
	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J2, 9
<b>CaRD consolidation</b>	Dexaméthasone	PO	20 mg	C1–8	J1–2
C1–8: 8 × 56 jours = 64 semaines [83]	Carfilzomib	IV	36 mg/m <sup>2</sup>	C1–8	J1–2
	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–8	J2
<b>Clad–R [53]</b>	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–4	J1
C1–4: 4 × 28 jours = 16 semaines	Cladribine	IV	0,1 mg/kg	C1–4	J1–5
<b>PER (PCR) [54]</b>	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J1
C1–C6: 6 × 21 jours = 18 semaines	Pentostatine	IV	4 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J2
Pour des variations consulter [84]	Cyclophosphamide	IV	600 mg/m <sup>2</sup>	C1–6	J2
<b>R mono</b>	Rituximab*	IV	375 mg/m <sup>2</sup>	C1–4	J1
C1–4: 4 × 7 jours = 4 semaines [85, 86]					
<b>Ibr</b>	Ibrutinib	PO	420 mg	C1+	Tous les jours
C1+: jusqu'à la progression					
<b>Ofu</b>	Ofatumumab	IV	300 mg	C1	J1
C1–5: 1 × 7 jours = 5 semaines [87]		IV	2000 mg	C2–5	J1

\* CAVE Rituximab: risque d'effet «flare» de la paraprotéine IgM. Les échanges plasmatiques doivent être envisagés en cas de syndrome d'hyperviscosité (SHV) ou de viscosité sérique >4 centipoises avant l'introduction du rituximab; son administration dans les schémas combinés doit être retardée au C2–C3.

Les nouvelles recommandations mSMART de la Mayo Clinic (2016) proposent de diviser les patients avec une MW en trois groupes selon les critères diagnostiques et cliniques [22]. La nouveauté, c'est l'introduction d'un groupe clinique «intermédiaire» comprenant les patients avec des cytopénies modérée (hémoglobine <110 g/l, thrombocytes <120 G/l) ou présentant une complication auto-immune associée à la paraprotéinémie IgM isolée, comme la MAF ou la NP sensitivomotrice symptomatique aiguë progressive.

En ce qui concerne les critères de réponse au traitement, ils sont basés sur la cinétique du taux des IgM et l'évolution des symptômes spécifiques. Il est important de noter, qu'à cause d'une discrédance des valeurs, le suivi de la paraprotéinémie IgM doit être effectué dans le même laboratoire, utilisant la même méthode (densitométrie ou néphélométrie) [36].

### Quelles sont donc les options thérapeutiques actuelles?

#### *Les anticorps monoclonaux anti-CD20*

Compte tenu du fait que les lymphocytes clonaux expriment de façon forte et uniforme le marqueur CD20, le traitement par le R (sous forme d'une monothérapie ou en combinaison avec d'autres molécules) reste la base de la thérapie de la MW [37–40]. Sa disponibilité et l'absence de myélotoxicité font une offre thérapeutique convenable.

Selon les études de phase II, le R en monothérapie est associé à une médiane de survie sans progression (PFS) de 16–29 mois et un taux de réponse globale (ORR) de 25–50% [41, 42]. Cette efficacité plutôt modérée, limite considérablement l'utilisation de la monothérapie chez les patients à risque élevé fortement symptomatiques et ceux avec une importante masse tumorale. Les recommandations mSMART proposent donc d'utiliser le R en monothérapie dans les cas peu symptomatiques du group clinique «intermediare» [22].

L'hyperviscosité représente une contre-indication formelle au traitement par R sans plasmaphérese préalable [22, 37] (voir ci-dessus). Il est important de noter que l'effet du R en monothérapie peut être retardé avec la médiane d'effet maximal étant de 7 mois [42]. Ce délai doit donc être respecté afin de pas ne sous-estimer l'efficacité du R en monothérapie. L'application du R en traitement d'entretien est controversée et n'est pas recommandée en dehors des études cliniques [22, 43].

Un autre anticorps anti-CD20, l'ofatumumab, entièrement humanisé, est enregistré en Suisse pour le traitement des patients avec leucémie lymphatique chronique. L'ofatumumab possède une activité comparable

à celle du R dans la MW et peut être utilisé en cas d'intolérance au R [44, 45].

#### *Les cytostatiques en monothérapie et en traitement combiné*

L'efficacité du R en monothérapie est inférieure en terme de taux de réponse et de survie au traitement par des agents alkylants en monothérapie, tels que le chlorambucil et la cladribine [46, 47].

En ce qui concerne les autres cytostatiques, les agents les plus étudiés chez les patients avec des LNH indolents, y compris la MW, sont la fludarabine et la bendamustine [22, 31, 37, 39]. Les données cliniques après 10 ans d'utilisation de la fludarabine chez les patients avec une MW sont actuellement disponibles témoignant de sa bonne activité avec parfois des réponses durables [48, 49].

Le chlorambucil en monothérapie peut être utilisé chez des patients gériatriques, chez qui les schémas combinés sont difficilement applicables à cause de la toxicité. Le chlorambucil peut également remplacer le R en monothérapie en cas d'hyperviscosité chez les patients polymorbides si les échanges plasmatiques ne sont pas envisageables.

#### *Les régimes combinés, l'immunochimiothérapie*

Comme c'est le cas pour la plupart des LNH indolents, le taux de rémission complète dans la MW avec quasi tous les régimes actuellement disponibles est généralement très bas (20–30%). La plupart des patients avec une MW va donc récidiver, présentant tôt ou tard une nouvelle indication à un traitement spécifique. Dans ce contexte, la préservation de l'hématopoïèse ainsi que l'absence de toxicité séquellaire à la suite du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne sont fortement souhaitables.

La combinaison du R avec des agents alkylants représente le traitement standard de 1<sup>ère</sup> ligne pour les cas symptomatiques [22, 31, 39, 40]. Le R-bendamustine (R-benda) et la combinaison de R avec le cyclophosphamide et la dexamétasone (DRC) sont les deux régimes immuno-chimiothérapeutiques considérés actuellement par la plupart des guidelines comme le 1<sup>er</sup> choix [22, 39, 40]. L'efficacité (ORR de 80%), la toxicité et la médiane de PFS (environs 36 mois) sont égales pour les deux [22, 39].

Le R-CHOP (R, Cyclophosphamid, Hydroxy-Doxorubicin, Vincristin, Prednison) est un schéma thérapeutique qui entraîne un très bon ORR (90%) dans MW, mais qui possède également une polytoxicité importante. L'étude du StiL («Study Group Indolent Lymphoma»), évaluant l'effet du R-CHOP versus R-Benda dans une population de patients avec différents types de lymphomes indolents, y compris 41 cas de MW, a

montré une toxicité plus basse et une PFS plus longue dans le bras de R-Benda [52, 55].

Les schémas à base de fludarabine (F), y compris le FR et le R-FC (R, F, cyclophosphamide) ont également prouvé leur efficacité dans la MW, permettant un contrôle des symptômes et une réduction rapide de la masse tumorale avec ORR de 80% [56–58]. Compte tenu de la myélotoxicité immédiate et tardive (myélodysplasie secondaire), l'immunosuppression et une tendance à développer des néoplasies secondaires les schémas de fludarabine sont recommandés en 2<sup>ème</sup> ligne.

### *Inhibiteurs du protéasome*

La composante plasmocytaire de la MW rend la maladie potentiellement sensible aux traitements utilisés dans le myélome multiple, notamment les inhibiteurs du protéasome [59].

La combinaison de R, bortézomib et dexaméthasone permet d'obtenir jusqu'à 85% de réponse avec une PFS de 42 mois et une survie globale (OS) de 42% à 3 ans [60]. La neuropathie périphérique, la complication majeure de ce schéma, est observée dans la plupart des cas (69% en tout, et 30% de grade 3) [61]. La préexistence de la NP limite donc l'utilisation de ce type de traitement. Une réduction du risque de neuropathie est possible si l'on diminue la fréquence d'administration du bortézomib (passage à une fois par semaine) et si l'on utilise la voie sous-cutanée au lieu de l'intraveineuse [60, 62]. Un inhibiteur du protéasome de la nouvelle génération, le carfilzomib a montré une activité prometteuse dans la MW en combinaison avec le R et la dexaméthasone (CaRD). L'ORR est de 87%, dont 35% des très bonnes réponses partielles et une PFS avérée de 42 mois [63]. Cette molécule est moins toxique sur le plan neurologique et donc plus adaptée pour les patients présentant une NP.

### *Ibrutinib et les inhibiteurs mTOR*

L'inhibiteur irréversible de la BTK ou ibrutinib constitue un traitement ciblé pour la MW. Le blocage de la BTK rompt le signal prolifératif généré par l'interaction BTK-MYD88. La présence de la mutation L265P de MYD88 rend ce complexe plus sensible à l'ibrutinib [64], tandis que la mutation CXCR4<sup>ns</sup> est associée plutôt à sa résistance [65].

L'activité de l'ibrutinib apporte 95.5% de ORR chez les patients ayant reçu au moins une ligne de traitement [66]. La PFS et l'OS à deux ans (69% et 95%) ne sont pas supérieures à ceux d'autres types de traitements pour la MW. L'utilisation de l'ibrutinib est limitée par ses effets secondaires, notamment par le risque d'hémorragies post-interventionnelles, d'épistaxis sévères, de thrombopénie, de neutropénie ainsi que de fibrillation auriculaire chez les patients avec cardiopathie structurelle [67].

Les inhibiteurs mTOR (ou cible de la rapamycine chez les mammifères) comme l'évérolimus, sont également actifs dans la MW en 1<sup>ère</sup> ligne. L'ORR est de 72% avec une PFS de 33% à 13 mois chez les répondeurs majeurs [68]. L'évérolimus n'est actuellement pas enregistré en Suisse pour le traitement des lymphomes. Son utilisation doit donc être discutée cas par cas en dehors des études cliniques. Les principales complications de ce traitement sont les «flares» avec risque d'hyperviscosité à l'arrêt du traitement et la toxicité, y compris la toxicité pulmonaire. Ces effets secondaires conduisent à l'interruption du traitement chez 1/3 des patients.

### *Traitement des récurrences et MW réfractaire*

Comme pour le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, il n'y a pas d'études randomisées pouvant servir une base pour les recommandations thérapeutiques standards pour la MW récidivante/réfractaire [22].

Généralement, en cas de rechute tardive (>3 ans), la reprise du traitement de 1<sup>ère</sup> ligne peut être considérée. Son efficacité reste la même [69–72].

Le but principal du traitement de rattrapage est l'obtention d'une réponse d'intensité maximale suivie d'une transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques (auto-HSCT).

La chimiothérapie intensive avec auto-HSCT peut être utilisée comme traitement de consolidation après la 2<sup>ème</sup> ligne pour les patients «fit» de moins de 70 ans [22, 39, 40, 73, 74]. L'analyse de la série du «European Bone Marrow Transplant Registry» comprenant 158 patients avec MW traités par auto-HSCT a montré une mortalité non liée à la récurrence de seulement 3,8%, une PFS et un OS à 5 ans de 40% et 69% respectivement [75]. Les «SMART guidelines» recommandent l'auto-HSCT lors de la 1<sup>ère</sup> ou de la 2<sup>ème</sup> récurrence chez les patients cliniquement éligibles, avec une maladie chimiosensible et une courte durée de rémission (<2 ans) [22]. L'efficacité de l'auto-HSCT diminue significativement chez les sujets lourdement prétraités, ayant reçu >3 lignes de traitement [73].

La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (allo-HSCT) est la seule approche actuelle à potentiel curatif. Le taux de mortalité associé au traitement élevé (jusqu'à 40% selon l'analyse du registre britannique) et le risque de maladie greffe-contre-hôte chronique, rendent l'allo-HSCT réservée pour les études cliniques [73, 76].

L'ibrutinib est également très actif dans la MW récidivante/réfractaire [77]. Comme en 1<sup>ère</sup> ligne, les meilleurs résultats ont été observés en cas de MYD88 muté associé au type sauvage du CXCR4 [13]. Comme cela a été récemment démontré, les antagonistes de CXCR4, tels que le plerixafor ou l'ulocuplumab, peuvent

Correspondance:  
Dr méd.  
Ekaterina Chigrinova, PhD  
Universitätsklinik für  
Hämatologie und  
Hämatologisches  
Zentrallabor  
Inselspital  
CH-3010 Bern  
ekaterina.chigrinova[at]  
insel.ch

## L'essentiel pour la pratique

- La recherche de la mutation L265P de MYD88 fait partie du diagnostic.
- La maladie symptomatique constitue l'unique indication à un traitement spécifique.
- Rituximab monothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne est recommandé en cas de cytopénies modérées, la cryoglobulinémie symptomatique ou l'anémie hémolytique à agglutinines froides.
- Rituximab-bendamustine est le schéma de préférence en 1<sup>ère</sup> ligne. Les meilleures alternatives sont les schémas associant le rituximab + dexaméthasone avec le cyclophosphamide (DRC) ou le bortésomib (BDR).
- En cas de syndrome de l'hyperviscosité les échanges plasmatiques doivent être effectués avant l'introduction du rituximab; son administration dans les schémas combinés doit être retardée au 2-3<sup>ème</sup> cycle.
- Une neuropathie périphérique de grade >2 représente une contre-indication pour les schémas à la base de bortésomib.
- Rituximab en traitement d'entretien n'est pas recommandé en dehors des études cliniques.
- L'introduction du traitement de rattrapage nécessite un nouvel bilan radiologique, une exploration médullaire et réévaluation de l'expression de CD20.
- La chimiothérapie d'intensification suivie d'une greffe des cellules souches autologues pourrait être considérée en cas de 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> récurrence chez les patients de <70 ans, «fit», avec une maladie chimio-sensible et une durée de rémission de >2 ans.

restaurer la sensibilité aux inhibiteurs de la BTK. Ces découvertes moléculaires permettront d'effectuer et adapter le traitement personnalisé en fonction du gène muté dans le futur proche [13, 78].

Malgré une très bonne sensibilité tumorale à l'ibrutinib, la durée de réponse n'est pas meilleure par rapport aux autres traitements de rattrapage avec une PFS et OS à 2 ans de 69% et 95% respectivement [79].

Les inhibiteurs de mTOR sont aussi actifs dans le contexte de la MW récidivante ou réfractaire. Comme en 1<sup>ère</sup> ligne, leur effet est meilleur en combinaison avec le R ou le bortésomib avec l'ORR étant de 89% et la PFS de 21 mois [79, 80].

En ce qui concerne les études cliniques en cours, le panel des experts du 8<sup>ème</sup> Workshop sur la MW recommande d'inclure les patients en récurrence ou avec une MW résistante dans les études évaluant l'efficacité des différents schémas à base d'inhibiteurs du protéosome et d'anti-CD20 [39].

### Disclosure statement

Les auteurs n'ont déclaré aucun lien financier ou personnel en rapport avec cet article.

### Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2018.03428>.