

# La macroglobulinémie de Waldenström

Un guide pour les options de  
traitement :

**Traitement biologique –  
Anticorps monoclonaux**

### Introduction

La macroglobulinémie de Waldenström (MW), ou maladie de Waldenström, est un lymphome, c'est-à-dire un cancer du système lymphatique. La MW se développe dans un type de globule blanc appelé lymphocyte B ou cellule B. Les lymphocytes B se développent généralement en plasmocytes dont le rôle est de fabriquer des immunoglobulines (anticorps) pour aider l'organisme à lutter contre les infections. Dans la MW, une transformation maligne se produit aux derniers stades de maturation des lymphocytes B et entraîne le développement d'un clone de cellules. Ce clone se forme principalement dans la moelle osseuse, mais est également souvent présent dans les ganglions lymphatiques et la rate. Ces cellules clonales entraînent une surproduction d'une catégorie spécifique d'anticorps appelés IgM.

Observées au microscope, les cellules malignes de la MW présentent à la fois les caractéristiques des lymphocytes B et des plasmocytes, c'est pourquoi on les appelle les cellules lymphoplasmocytaires. Pour cette raison, la MW est classée dans la catégorie des lymphomes non hodgkiniens appelés lymphomes lymphoplasmocytaires (LLP). La MW représente près de 95 % des cas de LLP. Les 5 % restants ne sécrètent pas d'IgM et ne sont donc pas classés comme une MW, mais ils évoluent souvent de manière similaire à la maladie et sont le plus souvent pris en charge de la même manière que la MW. La MW est une maladie très rare : aux États-Unis, seulement 1 500 patients environ sont diagnostiqués chaque année. La MW est généralement indolente (à évolution lente) et peut être prise en charge comme une maladie chronique pendant de nombreuses années. Malheureusement, les traitements disponibles actuellement ne permettent pas d'en guérir.

Du fait de leur prolifération dans la moelle osseuse, les cellules lymphoplasmocytaires de la MW peuvent interférer avec la production de cellules sanguines normales car les cellules de la MW « évincent » les cellules sanguines saines. Cela peut entraîner une diminution de la numération des cellules sanguines normales. En outre, dans les ganglions lymphatiques et d'autres organes, les cellules de la MW peuvent provoquer une augmentation du volume des ganglions lymphatiques ou empêcher les autres organes de fonctionner normalement.

La surproduction d'IgM peut également provoquer un grand nombre des symptômes associés à la maladie. Les IgM sont des anticorps de grande taille qui, contrairement à d'autres types d'anticorps, peuvent se lier entre eux et former un pentamère (un groupe de cinq anticorps IgM liés ensemble). Ce pentamère peut entraîner un épaississement anormal du sang, une pathologie appelée hyperviscosité. Parfois également, l'IgM peut reconnaître à tort les tissus du corps comme étrangers et s'y fixer, provoquant alors une inflammation et des lésions. Par exemple, chez certains patients, l'IgM peut se lier aux nerfs et causer des dommages (neuropathie périphérique) ou se lier aux globules rouges et causer la destruction des globules rouges à des températures froides (maladie des agglutinines froides).

Même si un traitement curatif reste difficile à trouver pour la MW, des recherches continues ont abouti à plusieurs options de traitement disponibles pour les patients souffrant de la MW et une évaluation minutieuse de toutes les options, en consultation officielle avec un ou plusieurs médecins compétents, est essentielle avant d'entreprendre un traitement. Les recommandations de traitement doivent être adaptées à chaque patient en fonction des caractéristiques de sa maladie et des problèmes médicaux ou de santé initiaux du patient.

Ce Guide des options de traitement n'est pas destiné à recommander un protocole spécifique. De telles décisions doivent être prises avec votre médecin et en ayant connaissance des recommandations de traitement en cours. L'objectif principal est de vous fournir certaines informations nécessaires pour discuter intelligemment des options de traitement avec votre médecin et pour faire ces choix difficiles plus facilement.

Contrairement à de nombreux cancers pour lesquels la détection et le traitement précoces sont importants pour la survie, la MW offre souvent, mais pas toujours, le luxe du temps : du temps pour trouver des médecins compétents et du temps pour obtenir un deuxième avis, ce qui est toujours considéré comme une bonne idée en cas de doute ou d'incertitude concernant les mesures à prendre. Un répertoire de médecins du monde entier, spécialisés dans la MW, est mis à disposition sur le site Internet de l'IWMF via le lien [Répertoire des médecins de la MW](#).

### Approche pour le traitement

L'objectif du traitement de la MW est de contrôler la maladie et donc d'améliorer la qualité et la durée de vie. Ce guide, ainsi que les autres guides de notre série Options de traitement, porte sur les traitements médicamenteux utilisés pour contrôler la maladie. Il n'existe pas de traitement standard unique pour traiter la MW, mais un grand nombre d'options de traitement sont disponibles pour les patients atteints de MW, telles que :

- Une **chimiothérapie** avec des agents alkylants tels que le cyclophosphamide et la bendamustine ou avec des analogues de nucléosides tels que la fludarabine et la cladribine ;
- Un **traitement biologique** avec des anticorps monoclonaux tels que le rituximab et l'ofatumumab ;
- Des **inhibiteurs du protéasome** tels que bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib ;
- Des **traitements ciblés** sur les voies de signalisation des lymphocytes B, notamment les inhibiteurs de BTK tels que l'ibrutinib et le zanubrutinib.

Des traitements ciblés plus récents, en cours de test, (notamment le vénétoclax, inhibiteur de la BCL-2 et l'acalabrutinib, le pirtobrutinib et le tirabrutinib, inhibiteurs de BTK de deuxième génération) ainsi que des associations de ces médicaments avec des traitements plus anciens complètent l'arsenal thérapeutique.

Certains de ces médicaments peuvent être utilisés en tant qu'agents uniques (monothérapie). Cependant des combinaisons de médicaments sont fréquemment utilisées, et beaucoup aboutissent à des réponses globales améliorées au traitement, que ce soit pour le traitement initial (de première intention, d'induction ou primaire) ou pour le traitement après une MW précédemment traitée (récidivante).

Le traitement est généralement requis lorsque des patients atteints de la MW deviennent symptomatiques et il ne doit pas être initié sur la base des résultats des examens sanguins uniquement. Ceci ne s'applique pas uniquement au traitement de première intention, mais également au traitement en cas de MW récidivante. Initier un traitement précoce au cours de la maladie chez les patients asymptomatiques ne prolonge pas la survie et peut entraîner toute une série d'effets secondaires désagréables, voire même graves. Certains patients peuvent rester stables et continuer d'être asymptomatiques pendant des années, sans traitement.

Les conditions et symptômes suivants sont considérés comme étant des raisons appropriées pour commencer un traitement :

- Un syndrome d'hyperviscosité (symptômes liés à l'épaississement excessif du sang causé par une concentration élevée en IgM).
- Une anémie (faible taux de globules rouges et d'hémoglobine) due à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules de MW ou à la destruction des globules rouges due aux IgM anormaux. L'anémie est la condition la plus fréquente conduisant au traitement pour la MW. De manière

générale, une concentration en hémoglobine inférieure à 10 g/dl peut être utilisée pour indiquer le lancement du traitement.

- Une thrombocytopénie (numération plaquettaire inférieure à 100 000) due à l'infiltration de la moelle osseuse.
- Des symptômes constitutionnels : faiblesse, fatigue, sueurs nocturnes, fièvre ou perte de poids.
- Une amylose AL (à chaînes légères) systémique, une cryoglobulinémie symptomatique, une maladie des agglutinines froides ou une neuropathie périphérique modérée à sévère. (Des explications relatives à ces conditions sont disponibles sur le site Internet de l'IWMF, dans la section [Symptômes de la MW](#)).
- Le syndrome de Bing-Neel (infiltration de cellules de la MW dans le cerveau, les membranes entourant le cerveau et/ou la moelle épinière ou dans le liquide entourant la moelle épinière et le cerveau).
- Une augmentation symptomatique et progressive des ganglions lymphatiques, du foie ou de la rate.
- Une maladie rénale (néphropathie) liée à la MW.
- Des masses de cellules de la MW à l'extérieur de la moelle osseuse ou un épanchement pleural (liquide dans le thorax) ; le traitement peut être initié selon l'emplacement, la taille et le taux de croissance des cellules.

Étant donné que la MW reste une maladie très hétérogène et qu'il n'y a pas deux patients identiques, les patients et les cliniciens doivent décider du traitement à utiliser en fonction de la situation et des caractéristiques de la maladie de chaque patient. Ces caractéristiques peuvent inclure la présence d'une ou plusieurs cytopénies (diminution de la production de cellules sanguines), la nécessité de contrôler rapidement l'agressivité de la maladie, l'âge, les comorbidités (autres états de santé chroniques), l'état de santé général, ainsi que la possibilité pour le patient d'avoir une transplantation autologue de cellules souches.

Lorsqu'une réduction immédiate des IgM est nécessaire (comme en cas de syndrome d'hyperviscosité, de cryoglobulinémie symptomatique, d'hémolyse sévère due à une maladie des agglutinines froides, etc.), le traitement agissant le plus rapidement est la plasmaphérèse, une procédure permettant d'extraire le plasma contenant un excès d'IgM sanguins. Après une plasmaphérèse, les taux d'IgM peuvent être réduits de façon significative, mais l'effet est uniquement temporaire, et un traitement médicamenteux systémique est requis pour contrôler la maladie. Dans certains cas, une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour mettre en place un cathéter central afin de réaliser la plasmaphérèse. Des informations supplémentaires sur la plasmaphérèse sont disponibles sur le site Internet de l'IWMF, sur une fiche d'information consultable en cliquant sur le lien [Publications de l'IWMF et de ses filiales](#).

Le traitement médicamenteux peut généralement être administré en consultation externe ou au domicile du patient. Le traitement peut être administré par voie orale, par injection intramusculaire ou sous-cutanée, ou par traitement intraveineux selon le type de traitement choisi. Certains traitements nécessitent la prise de médicaments la veille ou le jour du traitement pour minimiser les effets indésirables associés. Généralement, le traitement peut durer des mois, selon le type de traitement choisi. Les traitements ciblés plus récents, comme l'ibrutinib, se prennent par voie orale en doses régulières journalières jusqu'à la survenue d'une rechute ou d'effets toxiques importants.

En dehors des essais cliniques, le choix d'un traitement après une rechute dépend de l'utilisation du traitement de première intention, de la qualité et de la durée de la réponse obtenue au cours de ce traitement, ainsi que d'autres variables telles que l'âge, la tolérance du traitement initial, la candidature potentielle à une transplantation de cellules souches, etc. La réutilisation d'une monothérapie de première intention ou d'une combinaison d'agents est raisonnable si un patient a obtenu une réponse durable ou longue ; pour les patients qui présentaient des réponses ou une résistance plus courte(s) au traitement de première intention, le traitement

en cas de rechute peut être constitué d'agents d'une classe différente, utilisés seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments.

Lors des ateliers internationaux sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia - IWWM) biennaux, un groupe d'experts internationaux de la MW est nommé pour mettre à jour les recommandations pour le traitement de première intention et le traitement de sauvetage pour les patients atteints de la MW. Ces recommandations sont élaborées après un examen approfondi des essais cliniques publiés et en cours pour la MW. Un ensemble similaire de directives de pratique clinique pour le traitement de la MW/LLP est régulièrement mis à jour par le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN®), une alliance à but non lucratif des principaux centres anti-cancer à travers le monde. Les recommandations discutées dans ce Guide de traitement sont basées sur les deux ensembles de directives.

Voici une étude des **traitements ciblés connus comme affectant les voies de signalisation des lymphocytes B**. Les autres options de traitements médicamenteux répertoriées ci-dessus sont abordées dans une série de Guides des options de traitement disponibles sur le site Internet de l'IWMF, via le lien [Publications de l'IWMF et de ses filiales](#).

### Anticorps monoclonaux utilisés dans la MW

Le traitement par anticorps monoclonaux est basé sur une molécule biologique produite en laboratoire qui est soigneusement conçue pour se fixer à un récepteur spécifique à la surface des cellules, par exemple les cellules cancéreuses. Les anticorps monoclonaux se comportent comme les anticorps naturellement produits par votre organisme en réponse de votre système immunitaire à une infection par des bactéries, des virus et des parasites et en réponse à une vaccination.

Lorsqu'un anticorps monoclonal se fixe à une cellule, il peut rendre la cellule davantage « visible » pour le système immunitaire de l'organisme et ainsi permettre au système immunitaire de tuer la cellule. Les anticorps monoclonaux peuvent également être combinés avec des particules radioactives, des molécules de chimiothérapie ou des toxines afin de distribuer ces substances qui tuent les cellules directement aux cellules cancéreuses, tout en réduisant les dommages aux cellules saines normales qui, elles, ne sont pas ciblées par les anticorps monoclonaux.

Les premiers anticorps monoclonaux ont été développés à partir de souris, mais ils avaient une courte durée de vie et n'étaient pas très compatibles avec le système immunitaire humain. Les anticorps monoclonaux utilisés aujourd'hui sont chimériques (une combinaison d'anticorps humains et de souris, humaine à environ 65 %), humanisés (une combinaison humaine à 95 %) ou entièrement humains. Tous les traitements par anticorps monoclonaux sont de type IgG.

La plupart des anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse, bien que certains soient maintenant administrés par voie sous-cutanée (sous la peau). En général, les anticorps monoclonaux entraînent moins d'effets secondaires que les médicaments classiques de chimiothérapie car ils sont plus ciblés. Généralement, les effets secondaires les plus fréquents se produisent lors de la première administration de l'anticorps monoclonal par voie intraveineuse, les perfusions suivantes étant généralement mieux tolérées. Les symptômes de la réaction à la perfusion peuvent inclure des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des bouffées de chaleur, des nausées et des étourdissements. Les symptômes allergiques plus graves incluent de l'urticaire,

une oppression thoracique, une difficulté à respirer et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Afin de réduire les réactions, il est pratique courante d'administrer un traitement préalable par acétaminophène, antihistaminique, et parfois corticostéroïde. Si une réaction est observée pendant la perfusion, le débit d'administration peut être ajusté et le traitement préalable peut être administré en plus grande quantité afin de soulager les symptômes.

### **Rituximab (Rituxan ou MabThera)**

Le rituximab a été le premier anticorps monoclonal à recevoir l'approbation de la FDA, pour le traitement du lymphome non hodgkinien en rechute, en 1998. Il est prescrit en utilisation hors indication dans la MW et il est maintenant fréquemment utilisé comme monothérapie, ainsi qu'en traitements combinés et comme traitement d'entretien pour les traitements de première intention et des cas récidivants ou réfractaires. Le rituximab cible l'antigène de surface CD20 sur les lymphocytes B.

Deux schémas de dosage pour le rituximab en monothérapie ont été étudiés dans le cadre de la MW : le schéma standard, dans lequel une perfusion hebdomadaire de 375 mg/m<sup>2</sup> est administrée pendant quatre semaines, et le schéma prolongé, dans lequel les patients répondeurs reçoivent quatre autres perfusions hebdomadaires pendant les semaines 12 à 16. Les taux de réponse signalés varient entre 25 et 45 %.

La FDA a récemment approuvé l'administration sous-cutanée du rituximab pour plusieurs leucémies ; il peut également être prescrit en utilisation hors indication pour la MW, même s'il n'a pas été spécifiquement étudié chez des patients atteints de la MW. La formulation sous-cutanée est appelée Rituxan Hycela et est administrée par injection de 5 à 7 minutes au lieu de plusieurs heures habituellement nécessaires pour la perfusion par voie intraveineuse. L'approbation stipule que l'option par voie sous-cutanée peut-être utilisée uniquement lorsque les patients ont déjà reçu au moins un traitement de rituximab par voie intraveineuse. Dans les essais cliniques, l'efficacité de la formulation sous-cutanée était équivalente à celle du rituximab par voie intraveineuse, et les effets secondaires de l'administration sous-cutanée, en plus de ceux observés lors de l'administration par voie intraveineuse, incluent des problèmes cutanés tels que des éruptions cutanées, des cloques et une desquamation.

Environ 50 % des patients atteints de la MW et traités par rituximab ont eu une augmentation transitoire (supérieure à 25 %) des concentrations en IgM sériques, appelée phénomène de « pic » d'IgM. Ce pic peut provoquer une hyperviscosité symptomatique, ainsi qu'une aggravation des autres pathologies liées aux IgM. Le pic se produit principalement au cours des 2 à 4 premiers mois du traitement ; il n'est pas associé à un risque plus élevé d'échec du traitement mais il convient de veiller à ne pas interpréter le pic comme une absence de réponse ou même une progression de la maladie.

Pour éviter des complications liées aux pics, les patients présentant une hyperviscosité symptomatique ou des concentrations sériques en IgM supérieures à 4 000 mg/dl doivent éviter le rituximab en monothérapie, lorsque cela est possible. Si la possibilité d'un pic d'IgM grave est envisagée pendant une monothérapie ou un traitement combiné, une plasmaphérèse avant le traitement doit être envisagée pour réduire le taux d'IgM, ou le rituximab doit être évité pendant le premier ou les deux premiers cycles de traitement combiné jusqu'à ce que le taux d'IgM diminue à un niveau plus sûr.

Il arrive, mais rarement, que des patients soient intolérants au rituximab ; cela signifie qu'ils présentent une aggravation des réactions liées à la perfusion et que le traitement devient dangereux. Pour ces patients, il est recommandé d'essayer avec des taux de perfusion lents ou d'envisager d'autres médicaments.



Une neutropénie (faible numération des neutrophiles) tardive a été observée avec le rituximab, surtout en association avec une chimiothérapie. Le mécanisme sous-jacent n'est pas clairement compris. Une réactivation du virus de l'hépatite B a également été observée et un dépistage d'une exposition antérieure à l'hépatite B est recommandé. Les porteurs de l'hépatite B doivent être étroitement surveillés afin de détecter les signes cliniques et de laboratoire et les symptômes d'une infection active pendant le traitement et plusieurs mois après.

Le rituximab a été combiné avec des agents alkylants, des analogues nucléosidiques, des inhibiteurs du protéasome et des traitements ciblés sur les voies de signalisation des lymphocytes B. Il fait partie de presque tous les protocoles pour la MW initiale et récidivante/réfractaire.

Des médicaments biosimilaires au rituximab ont été approuvés en Europe et aux États-Unis. Un biosimilaire est un produit biologique très similaire et sans différence cliniquement significative d'un produit de référence approuvé existant. Étant donné que les protections par brevet expirent pour le rituximab et les médicaments similaires, des biosimilaires sont développés pour fournir davantage d'options de traitement, améliorer l'accès aux médicaments et potentiellement réduire les coûts des soins de santé grâce à la concurrence. Même si les médicaments biosimilaires au rituximab sont considérés comme équivalents au produit d'origine et peuvent être prescrits en utilisation hors indication pour la MW, ils n'ont pas été spécifiquement étudiés chez les patients atteints de la MW.

Bien que le traitement d'entretien au rituximab ait été étudié de manière approfondie dans d'autres cancers du sang, il y a eu controverse sur son rôle dans la MW. Le traitement d'entretien est un traitement prolongé administré après le traitement initial (généralement un traitement combiné comprenant du rituximab) qui a donné lieu à une réponse. La raison de son utilisation était de prolonger la durée avant que la progression de la maladie ne survienne.

Il n'existe pas de schéma de dosage d'entretien normalisé du rituximab pour la MW ; dans la pratique clinique, il varie d'une perfusion hebdomadaire tous les deux ou trois mois à quatre perfusions hebdomadaires tous les six mois. La durée du traitement d'entretien est généralement de deux ans.

Un essai randomisé de phase 3 portant sur le rituximab d'entretien chez 218 patients atteints de la MW a utilisé la bendamustine et le rituximab comme traitement de première intention. Les participants ayant obtenu au moins une réponse partielle au traitement ont été randomisés pour recevoir deux ans de rituximab d'entretien tous les deux mois ou ont été placés sous observation (pas de traitement d'entretien). La survie sans progression médiane dans le groupe d'entretien de l'étude était de 101 mois et dans le groupe d'observation de 83 mois ; toutefois, cette différence n'était pas statistiquement significative. La survie globale médiane n'avait pas encore été atteinte dans l'un ou l'autre des deux groupes. Le consensus actuel de l'IWMF est que le rituximab d'entretien ne devrait pas être recommandé pour les patients atteints de la MW ayant obtenu une réponse partielle ou mieux après une chimiothérapie ou une immunothérapie. Celui-ci est basé sur le rapport risque-bénéfice de l'utilisation à long terme du rituximab, qui peut augmenter le risque d'infection pour l'épuisement continu des lymphocytes B en raison du traitement d'entretien.

### **Ofatumumab (Arzerra)**

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui cible une région différente de l'antigène de surface CD20 que celle ciblée par le rituximab. Son utilisation est recommandée chez les patients intolérants au rituximab, bien que des réactions à la perfusion similaires à celles du rituximab aient été observées. Une dose d'essai d'ofatumumab avec un traitement préalable approprié doit être envisagée chez les patients présentant

une intolérance au rituximab. Il existe un risque de pic d'IgM avec l'ofatumumab, et des précautions similaires à celles appliquées pour le rituximab doivent être prises en compte chez les patients présentant des taux d'IgM significativement élevés.

### Obinutuzumab (Gazyva)

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 humanisé approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire. Il n'a pas été étudié de façon approfondie chez les patients atteints de la MW.

### Remerciements

L'IWMF remercie les ateliers internationaux sur la maladie de Waldenström (International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia, IWWM) et le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network, NCCN®) pour leurs publications, qui ont apporté une contribution importante aux directives thérapeutiques évoquées ici. L'IWMF remercie également Jorge J. Castillo du Dana-Farber Cancer Institute de Boston, Massachusetts pour l'expertise médicale qu'il a bien voulu apporter à cette publication.

### À propos de l'IWMF

La Fondation internationale sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, IWMF) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3) aux États-Unis) fondée par des patients, dirigée par des bénévoles et investie d'une mission importante : favoriser « un monde sans MW » et « soutenir et informer toutes les personnes atteintes de la MW, tout en appuyant la recherche d'un traitement curatif ».

Pour obtenir de plus amples informations sur la macroglobulinémie de Waldenström, ainsi que sur les services et le support fournis par l'IWMF et ses filiales, rendez-vous sur notre site Internet [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com).

L'IWMF dépend de dons pour poursuivre sa mission et votre soutien sera le bienvenu. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, États-Unis. Ce bureau peut être contacté par téléphone au +1 941-927-4963, par fax au +1 941-927-4467, ou par e-mail à l'adresse [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

***Un financement a été fourni par une subvention à caractère éducatif sans restriction de la part de Pharmacyclics, une société AbbVie et Janssen Biotech, Inc.***





Les renseignements présentés ici sont fournis à titre d'information uniquement. Ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation avec et sous la supervision de leur médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser les informations contenues ici sans en parler à leur médecin spécialiste.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Mise à jour : août 2021