

La macroglobulinémie de Waldenström

Un guide pour les options de traitement :

Inhibiteurs du protéasome

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 épaissement 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 tout 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 pathologies 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 pathologies 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. Afin d'atténuer les effets secondaires associés, certains traitements exigent la prise de certains médicaments la veille ou le jour du traitement. 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](#).

Inhibiteurs du protéasome utilisés dans la MW

Un protéasome est un grand complexe protéique présent dans presque toutes les cellules ; il a pour principale fonction de dégrader les protéines inutiles ou endommagées en les cassant chimiquement avec des enzymes. La dégradation de ces protéines est un processus cellulaire ordonné, nécessaire et normal. La structure du protéasome le plus fréquent ressemble à un cylindre avec un cœur de quatre anneaux de protéines empilés autour d'une ouverture centrale appelée pore central. Le cœur est « fermé » à chaque extrémité par des protéines supplémentaires. Lorsque des protéines inutiles ou endommagées pénètrent dans le pore central du protéasome, elles sont dégradées en peptides et acides aminés, les blocs de construction de base des protéines. Ces acides aminés peuvent être recyclés et utilisés pour créer de nouvelles protéines.

Envisagez le protéasome comme étant l'évacuation des déchets de la cellule. Une interruption de ce processus normal par un inhibiteur du protéasome entraîne l'accumulation des protéines « déchets » inutiles ou endommagées et « l'obstruction » de la cellule, jusqu'au point d'interférer avec la reproduction cellulaire et d'autres fonctions et d'entraîner la mort de cellules. Des études ont montré que les cellules cancéreuses ayant tendance à accumuler des protéines plus rapidement, elles sont plus sensibles à l'action des inhibiteurs du protéasome que les cellules normales.

Bortézomib (Velcade)

Le bortézomib (Velcade) fut le premier inhibiteur du protéasome, développé en 1995 et approuvé par la FDA en 2003 pour le traitement du myélome multiple réfractaire. Depuis, il a été approuvé pour le lymphome du manteau récidivant et comme traitement de première intention pour le myélome multiple. Il est prescrit en utilisation hors indication dans la MW. D'autres inhibiteurs du protéasome ont depuis été développés ou sont actuellement en cours de développement afin d'améliorer leur potentiel et leur facilité d'administration et de réduire les effets secondaires.

Le tout premier protocole d'essai clinique du bortézomib pour le traitement de la MW consistait à l'administrer par voie intraveineuse, deux fois par semaine, avec de la dexaméthasone et du rituximab (abrégé par BDR) chez 23 patients précédemment non traités. Le taux de réponse globale et le taux de réponse majeure étaient

respectivement de 96 % et 83 %. Soixante pour cent des patients ont arrêté le traitement après 4 cycles en raison d'une neuropathie périphérique liée au traitement. La survie sans progression moyenne était de 66 mois. (La survie sans progression est la durée, pendant et après le traitement, pendant laquelle un patient vit avec la maladie, mais ne montre aucun signe ou symptôme de l'évolution de la maladie.)

Des études ultérieures portant sur un traitement combiné avec du bortézomib, pour des patients atteints de la MW initiale et récidivante/réfractaire, ont consisté à administrer du bortézomib par voie intraveineuse une fois par semaine, avec des taux de réponse comparables à ceux observés avec une administration deux fois par semaine. Des schémas thérapeutiques avec du bortézomib une fois par semaine ont été associés à des taux plus faibles de neuropathie périphérique sévère.

Conformément aux directives du NCCN®, la combinaison de bortézomib, de rituximab et de dexaméthasone est l'une des options de traitement préférées pour la MW initiale et récidivante ou réfractaire. Cependant, les schémas thérapeutiques avec du bortézomib doivent être utilisés avec précaution chez les patients atteints de la MW et d'une neuropathie préexistante. Le bortézomib seul, le bortézomib associé à la dexaméthasone et le bortézomib associé au rituximab peuvent être considérés comme des solutions alternatives pour les patients intolérants au rituximab et/ou à la dexaméthasone.

La neuropathie étant une préoccupation majeure avec le traitement par bortézomib, l'administration par voie sous-cutanée (sous la peau) de bortézomib une fois par semaine constitue désormais le mode d'administration privilégié, d'après les résultats d'études réalisées auprès de patients atteints de myélome multiple qui ont rapporté moins de cas de neuropathie avec cette méthode. Le bortézomib par voie sous-cutanée est actuellement en cours d'évaluation dans des essais sur des patients atteints de la MW dans le cadre de plusieurs combinaisons thérapeutiques, dont le cyclophosphamide et le rituximab ou le cyclophosphamide, la dexaméthasone et le rituximab.

Une plasmaphérèse, suivie d'un traitement par bortézomib, peut s'avérer particulièrement utile pour réduire rapidement les concentrations d'IgM sériques chez les patients atteints d'hyperviscosité symptomatique, de cryoglobulinémie symptomatique, de maladie des agglutinines froides symptomatique, d'amylose et d'insuffisance rénale. Un autre avantage du bortézomib est qu'il n'est pas toxique pour les cellules souches de la moelle osseuse et donc il peut être utilisé comme traitement pour les patients envisageant une future transplantation autologue de cellules souches. Un suivi à long terme des patients atteints de myélome multiple ne suggère pas un risque de tumeurs malignes secondaires.

Le traitement par bortézomib est associé à un taux élevé d'herpès zoster (zona) et le traitement prophylactique avec un antiviral est fortement recommandé au cours du traitement. Le traitement par bortézomib peut réduire les concentrations normales en IgA et IgG, et il convient de surveiller attentivement ces concentrations au cours du traitement.

Carfilzomib (Kyprolis)

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de seconde génération associé à un risque plus faible de neuropathie chez les patients atteints de myélome multiple. Il a été évalué en association avec le rituximab et la dexaméthasone (CaRD), dans le cadre d'un essai de phase 2 portant sur 31 patients précédemment non traités. Le taux de réponse globale était de 87 %, semblable aux taux de réponse observés dans les schémas thérapeutiques à base de bortézomib et il n'a pas été affecté par le statut de la mutation MYD88 L265P. Un pic d'IgM a été signalé chez 23 % des patients. Aucune neuropathie significative n'a été observée.

Le carfilzomib est associé à un risque accru d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de myélome multiple ; il doit donc être utilisé avec précaution chez les patients atteints de la MW et d'une maladie cardiovasculaire, en particulier s'ils ont plus de 65 ans.

Le carfilzomib a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency) en 2015 pour le traitement du myélome multiple. Aux États-Unis, le traitement par CaRD, même s'il ne fait pas partie des protocoles privilégiés pour une utilisation en première intention dans les directives du NCCN®, est une option alternative dans les cas de première intention. Un traitement prophylactique avec un agent antiviral est fortement recommandé pendant le traitement pour éviter la survenue d'un zona. Le traitement à base de carfilzomib peut réduire les concentrations en IgA et IgG, ce qui nécessite l'utilisation d'un traitement par immunoglobulines ou l'arrêt du traitement par CaRD.

Ixazomib (Ninlaro)

L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome plus récent, administré par voie orale, et qui a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire. L'ixazomib combiné à la dexaméthasone et au rituximab (protocole IDR) a été évalué dans un essai clinique de phase 2 portant sur 26 patients atteints de la MW et précédemment non traités. Tous les participants présentaient la mutation MYD88 L265P et 58 % d'entre eux présentaient également une mutation de CXCR4. Le délai médian de réponse était plus long chez les patients présentant des mutations de CXCR4 (12 semaines contre 8 semaines). Le taux de réponse globale était de 96 %, qui n'étaient pas affectés par le statut mutationnel de CXCR4. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie sans progression basée sur le statut mutationnel de CXCR4. Les effets indésirables les plus fréquents étaient des symptômes gastro-intestinaux légers et des réactions liées à la perfusion du rituximab.

Le protocole IDR a également été évalué dans un essai de phase 2 portant sur 59 patients atteints de la MW récidivante/réfractaire, aux pays-Bas, en Belgique et en Grèce. La première dose de rituximab a été administrée par voie intraveineuse et les doses suivantes ont été administrées par voie sous-cutanée. Le taux de réponse globale était de 71 %. Des effets indésirables sévères se sont produits chez 16 patients ; il s'agissait principalement d'infections. Il y a eu une nouvelle apparition ou une aggravation de la neuropathie périphérique chez 16 patients, laquelle a été réversible chez 10 d'entre eux. Dans cette étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie sans progression basée sur le statut mutationnel de CXCR4, bien qu'il y ait eu une tendance, pour les patients avec des mutations de CXCR4, à présenter une survie sans progression plus courte.

L'ixazomib a été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (EMA, European Medicines Agency) en 2016 pour le traitement du myélome multiple. Le protocole IDR, même s'il ne fait pas partie des protocoles privilégiés pour une utilisation en première intention dans les directives du NCCN®, représente une option alternative dans les cas de première intention. Comme c'est le cas avec d'autres inhibiteurs du protéasome, une prophylaxie pour le zona est fortement recommandée et une réduction des concentrations en IgA et IgG peut survenir.

Remerciements

L'IWWMF remercie les ateliers internationaux sur la maladie de Waldenström (International Workshops on Waldenström'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'IWWMF 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 Waldenström'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.

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.

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 Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

Mise à jour : août 2021