

La macroglobulinémie de Waldenström

Un guide pour les options de
traitement :

**Traitements ciblés :
Voies de signalisation des
lymphocytes B**



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 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 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'IWMMF, 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'IWMMF, sur une fiche d'information consultable en cliquant sur le lien [Publications de l'IWMMF 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](#).

Traitements ciblés : Voies de signalisation des lymphocytes B

Pour vivre et se multiplier, les lymphocytes B s'appuient sur une série très complexe de signaux moléculaires via des protéines présentes sur leurs surfaces qui, à leur tour, déclenchent une série de réactions à l'intérieur des cellules pour permettre aux cellules de fonctionner normalement. Cette cascade de signalisation est essentielle à la survie des lymphocytes B malins et, dans de nombreux cas, plusieurs de ces signaux sont améliorés, supprimés ou activés et désactivés par les lymphocytes B malins afin qu'ils puissent survivre et se développer. Les chercheurs ayant fait des découvertes approfondies sur l'expression des gènes et de leurs protéines dans la MW, ils commencent à comprendre les voies complexes impliquées dans la maladie et à développer des traitements qui ciblent des portions spécifiques de ces voies, interférant ainsi avec la survie et la croissance des cellules de la MW. Ils découvrent également que les réponses à certains traitements ciblés peuvent dépendre de la composition génétique des cellules, par exemple, la présence ou l'absence de mutations dans les gènes MYD88 et CXCR4 des cellules de la MW.

Les traitements ciblés diffèrent des thérapies classiques de plusieurs façons, et ces différences ont des implications importantes pour les patients. Les traitements ciblés sont plus spécifiques aux cellules tumorales que la chimiothérapie. Presque tous les traitements ciblés dirigés vers les voies de signalisation des lymphocytes B sont des médicaments administrés quotidiennement par voie orale, ce qui signifie qu'ils peuvent être pris au domicile du patient. Cela les rend plus pratiques, mais cela signifie également que les patients doivent être consciencieux quant au moment et à la façon de prendre leurs médicaments. Ces traitements ne détériorent pas les cellules souches de la moelle osseuse, bien qu'ils puissent avoir des effets secondaires pouvant nécessiter une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement. Ces traitements peuvent entraîner des améliorations spectaculaires du statut de la maladie, mais ils semblent ralentir ou arrêter la croissance des cellules tumorales plutôt que d'éliminer complètement le cancer. Cela signifie qu'une fois que les patients commencent à prendre ces traitements, ils peuvent avoir besoin de les poursuivre jusqu'à ce qu'ils ne fonctionnent plus ou jusqu'à ce que les effets secondaires deviennent intolérables. Cela représente un changement significatif par rapport aux traitements plus anciens qui, tout en n'éliminant pas complètement le cancer, sont généralement administrés de façon cyclique pendant une période de temps donnée, puis arrêtés si un patient obtient une réponse qui réduit considérablement le fardeau de la maladie.

Bien que ces agents ciblés soient actuellement administrés cliniquement pour la MW sous forme de monothérapie, les chercheurs étudient si des agents ciblés peuvent être utilisés en association les uns avec les autres ou avec d'autres traitements. Il est possible que des associations d'agents puissent mieux purifier la moelle osseuse. Si c'est le cas, les associations peuvent permettre aux patients d'arrêter le traitement pendant de longues périodes, plutôt que de prendre indéfiniment des agents ciblés.

Les agents ciblés administrés par voie orale sont très coûteux et toutes les compagnies d'assurance ne les prennent pas en charge. Ils ne sont pas disponibles dans tous les pays. Les réglementations fédérales et nationales américaines sont en cours de modification pour que Medicare, Medicaid et les compagnies d'assurance privées puissent enfin avoir l'obligation de couvrir leur coût de la même manière qu'elles couvrent les médicaments par voie intraveineuse et injectables, mais pour le moment, la disponibilité et le coût restent des problèmes récurrents pour de nombreux patients cancéreux aux États-Unis et au niveau international.

Ibrutinib inhibiteur de BTK (Imbruvica)

L'ibrutinib est un inhibiteur d'une enzyme de la voie de signalisation des lymphocytes B appelée tyrosine kinase de Bruton

(BTK). Il y avait une solide raison de commencer à tester ce médicament chez les patients atteints de la MW car la BTK est excessivement activée par la MYD88 L265P, une mutation génétique détectée chez environ 90 à 95 % des patients atteints de la MW. La BTK activée améliore la survie des cellules de la MW par l'activation ultérieure d'une protéine importante appelée NF kappa-B dans les lymphocytes B. L'ibrutinib a été approuvé pour la MW en 2015 par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis ; il est alors devenu le premier médicament à recevoir l'approbation de la FDA pour le traitement de la MW. Il a par la suite été approuvé par Santé Canada et par l'Agence européenne des médicaments.

L'ibrutinib seul, ainsi que l'association de l'ibrutinib et du rituximab, sont inclus dans les directives du NCCN® en tant que protocole privilégié de catégorie 1 pour le traitement de la MW de première intention et de la MW récidivante/réfractaire. La dose standard d'ibrutinib pour les patients atteints de la MW est de 420 mg/jour.

L'essai clinique qui a conduit à l'approbation de l'ibrutinib était une étude de phase 2 évaluant le médicament chez 63 patients MW symptomatiques ayant déjà reçu au moins un traitement. Le délai médian de réponse était de quatre semaines. Le taux de réponse globale était de 90,5 %, avec un taux de réponse majeure de 73 %. Les effets secondaires liés au traitement de grade 2 (modéré) ou supérieur incluaient une neutropénie (faible numération des neutrophiles) (22 %), une thrombocytopénie (14 %), une hémorragie suite à l'intervention (3 %), des saignements de nez associés à l'utilisation de suppléments à base d'huile de poisson (3 %) et une fibrillation auriculaire associée à des antécédents d'arythmie (5 %). Des résultats similaires ont été observés dans d'autres études. Une mise à jour de cette étude après un suivi à long terme médian de près de 47 mois a respectivement rapporté des taux de réponse globale et majeure de 90,5 % et 79,4 %. Aucune réponse complète n'a été observée, mais 30,2 % ont obtenu une très bonne réponse partielle.

Une autre étude de phase 2 a évalué l'ibrutinib auprès de 30 patients MW symptomatiques n'ayant jamais été traités auparavant. Le taux de réponse globale était de 100 %, avec un taux de réponse majeure de 83 %. Les effets indésirables rapportés dans cette étude incluaient des arthralgies (douleurs articulaires), ecchymoses, une neutropénie, des infections des voies respiratoires supérieures, des infections des voies urinaires, une fibrillation auriculaire et de l'hypertension (tension élevée).

Dans l'ensemble, le traitement par ibrutinib est bien toléré chez les patients atteints de la MW. Des patients ont rapporté des éruptions cutanées et des altérations de la peau et des ongles. Une apparition ou une aggravation de l'hypertension (tension élevée) a été observée. Un effet sur l'agrégation plaquettaire, entraînant des complications hémorragiques, a été décrit. L'utilisation de l'ibrutinib chez les patients nécessitant des

anticoagulants ou des médicaments inhibant la fonction plaquettaire peut augmenter le risque d'hémorragie. Il convient de faire preuve de prudence en cas d'utilisation d'un traitement anticoagulant. La maladie de von Willebrand acquise est un trouble de saignement pouvant se déclencher avec une concentration élevée en IgM. Il est recommandé de tester l'activité de von Willebrand chez les patients atteints de la MW ayant des antécédents de saignement avant de commencer un traitement par ibrutinib. Dans certains cas, une réduction de la dose d'ibrutinib peut permettre d'atténuer certains de ses effets secondaires.

Chez 112 patients MW sous ibrutinib, le risque cumulatif de fibrillation auriculaire à un, deux et trois ans était de 5,4 %, 7,1 % et 8,9 %, respectivement. Les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire présentaient un délai sans récurrence plus court que ceux qui n'avaient pas de tels antécédents. Presque tous les patients ayant développé une fibrillation auriculaire ont pu continuer l'ibrutinib après une intervention cardiaque et/ou une réduction de la dose d'ibrutinib. Chez les patients présentant des pathologies préexistantes nécessitant un traitement anticoagulant, d'autres options de traitement peuvent être envisagées, bien que l'anticoagulation ne soit pas une contre-indication à l'utilisation de l'ibrutinib. Les patients sujets à saignements doivent être étroitement surveillés et les anticoagulants oraux directs, tels que l'apixaban et le rivaroxaban, sont préférables à la warfarine chez les patients nécessitant un traitement anticoagulant.

Les mutations de MYD88 et CXCR4 peuvent avoir un impact sur les réponses globales et majeures à l'ibrutinib. Les patients atteints de la MW qui présentent le gène MYD88 (sans mutation) de type sauvage ont un taux de réponse globale plus faible et une absence de réponses majeures, comparés aux patients avec une mutation de MYD88. Les patients atteints de la MW avec des mutations de CXCR4, en particulier avec les mutations de CXCR4 « non-sens », ont un taux de réponse globale plus faible et moins de réponses majeures à l'ibrutinib, ainsi que des réponses retardées, par rapport aux patients sans mutation de CXCR4. Les mutations « non-sens » impliquent un changement dans le code génétique de l'ADN qui introduit un signal « d'arrêt ». Lorsque de nouvelles protéines CXCR4 sont produites, la protéine est tronquée et forme donc une protéine incomplète. La partie de la protéine qui suit une mutation « non-sens » fait entièrement défaut. Ceci diffère d'une mutation « déphasante » qui est due à une mutation génétique entraînant une altération du mode de lecture de l'ADN. Il est recommandé (par le NCCN® et l'IWMM) d'intégrer le test de la moelle osseuse pour la mutation de MYD88 L265P par AS-PCR (réaction en chaîne par polymérase spécifique d'allèles), ou d'autres techniques par PCR spécialisées, comme étant une partie essentielle du bilan initial des patients nouvellement diagnostiqués et de tester les patients avec un état mutationnel de MYD88 et CXCR4 inconnu pour les deux mutations avant de démarrer le traitement par ibrutinib, car le statut des mutations de MYD88 et CXCR4 peut impacter la réponse à la maladie.

La prise d'ibrutinib ne doit pas être interrompue, sauf de manière temporaire pour les interventions dentaires invasives et chirurgicales, à moins qu'une toxicité inacceptable ou une évolution de la maladie ne survienne. Une augmentation des IgM sériques et une diminution de l'hémoglobine peuvent survenir si le traitement par ibrutinib est temporairement suspendu et ne doivent pas nécessairement être considérées comme un échec du traitement. Les patients peuvent éprouver des symptômes de sevrage tels que de la fatigue, de la fièvre ou des sueurs nocturnes, qui peuvent être pris en charge avec de la prednisone par voie orale (10 mg deux fois par jour) pendant la période d'interruption de l'ibrutinib. Les recommandations actuelles concernant la suspension de l'ibrutinib pour les interventions chirurgicales dépendent de l'invasivité de la procédure et varient généralement de 3 à 5 jours avant et après l'intervention.

Chez les patients qui arrêtent l'ibrutinib en raison d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable, 50 % montrent un rebond des IgM au cours des quatre premières semaines qui suivent. Il est recommandé de démarrer rapidement le traitement ultérieur requis en raison de la progression de la maladie, il est utile d'envisager un traitement intermédiaire en utilisant l'ibrutinib en association avec la prochaine ligne de traitement pendant un ou deux cycles avant d'arrêter complètement l'ibrutinib.

La combinaison de l'ibrutinib et de l'anticorps monoclonal rituximab (Rituxan) a été homologuée pour la MW par la FDA et l'Agence européenne des médicaments en 2018. L'approbation reposait sur l'essai clinique iNOVATE de phase 3, dans lequel l'association de l'ibrutinib et du rituximab a été associée à un temps de réponse plus rapide, à des taux de réponse plus élevés et à une meilleure survie sans progression que le placebo et le rituximab. Toutefois, l'absence d'un groupe d'étude portant sur l'ibrutinib avec placebo a conduit à un débat en cours sur les mérites de l'ibrutinib en monothérapie par rapport à cette combinaison.

Il a été démontré que l'ibrutinib pénètre dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Des études ont suggéré que l'ibrutinib est efficace dans le traitement des patients atteints de la MW présentant la rare complication neurologique du syndrome de Bing-Neel (BNS), dans lequel les cellules lymphoplasmocytiques des cellules de la MW envahissent le système nerveux central. Une étude rétrospective a évalué l'ibrutinib chez 28 patients atteints de BNS. Environ la moitié des patients prenaient une dose de 560 mg par jour d'ibrutinib et environ la moitié prenaient la dose standard de 420 mg. Des améliorations symptomatiques ont été observées chez 85 % des patients prenant 560 mg par jour dans les trois mois qui ont suivi le début du traitement. La survie sans événement à 2 ans (survie sans développement de symptômes supplémentaires liés à la progression de la maladie) était de 80 %.

La résistance à l'ibrutinib a été décrite chez des patients atteints de la MW, en particulier après sept années de traitement. Un mécanisme de résistance est la mutation du gène BTK, ce qui entraîne une altération de l'acide aminé dans la protéine BTK. On appelle cela la mutation C481S, dans laquelle une cystéine à la position 481 est remplacée par une sérine. D'autres causes de la résistance à l'ibrutinib sont à l'étude.

De nombreux effets secondaires de l'ibrutinib se produisent parce qu'il inhibe non seulement la BTK, la cible souhaitée, mais aussi non spécifiquement un certain nombre d'autres protéines cellulaires similaires (appelées kinases). Ces effets dits hors-cible peuvent déclencher certains des effets indésirables observés avec l'ibrutinib. Des inhibiteurs de BTK nouvelle génération plus spécifiques ont été développés et sont en cours de développement afin d'améliorer les réponses, de réduire certains des effets secondaires observés avec l'ibrutinib et de vaincre la résistance.

Acalabrutinib inhibiteur de BTK (Calquence)

L'acalabrutinib, un inhibiteur de la BTK de deuxième génération, a été conçu pour réduire les effets secondaires en inhibant plus spécifiquement la BTK tout en minimisant l'inhibition des autres kinases. Ce traitement ciblé a été évalué dans une étude de phase 2 portant sur 106 patients atteints de la MW, dont 14 étaient naïfs de traitement et 92 avaient été précédemment traités. À un suivi médian de 27 mois, l'acalabrutinib était associé à un taux de réponse globale de 93 % dans les deux groupes de patients, avec un taux de réponse majeure de 79 % chez les patients naïfs de traitement et de 80 % chez les patients traités précédemment. Les événements indésirables courants incluaient des maux de tête, des diarrhées, des ecchymoses, de la fatigue, des nausées et des douleurs musculaires. Les événements indésirables les plus sévères, de grade 3 ou plus, incluaient la neutropénie et les infections des voies respiratoires inférieures. La proportion de patients ayant eu une fibrillation auriculaire était de 5 %. La posologie type pour les patients atteints de la MW est de 100 mg deux fois par jour.

L'acalabrutinib est approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), du lymphome à petits lymphocytes (LPL) et du lymphome du manteau. Il n'est pas approuvé pour la MW, mais il peut être prescrit en utilisation hors indication. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un schéma thérapeutique privilégié dans les directives du NCCN®, il est répertorié comme l'un des autres schémas thérapeutiques recommandés pour les patients atteints de la MW et précédemment traités. L'acalabrutinib, comme l'ibrutinib, repose sur la liaison à l'acide aminé cystéine en position 481 de la BTK. Ainsi, si la résistance à l'ibrutinib est basée sur la mutation C481S de BTK, il y aura probablement aussi une résistance à l'acalabrutinib.

Zanubrutinib inhibiteur de BTK (Brukinsa)

Le zanubrutinib, un autre inhibiteur de la BTK de deuxième génération, a également été conçu pour réduire les effets secondaires en inhibant la BTK de manière plus sélective tout en minimisant l'inhibition des autres kinases.

Un essai clinique de phase 1/2 a porté sur le zanubrutinib chez 77 patients atteints de la MW; 24 d'entre eux n'avaient pas reçu de traitement et 53 avaient déjà été traités. À un suivi médian de 36 mois, le zanubrutinib a montré un taux de réponse globale de 96 %, avec un taux de réponse majeure de 82 %. Des effets indésirables tels que des ecchymoses ou des saignements mineurs et un taux de fibrillation auriculaire de 5 % ont été observés.

Une étude de phase 3 plus récente a comparé le zanubrutinib à l'ibrutinib chez des patients présentant une MW symptomatique. Bien qu'une très bonne réponse partielle ait été obtenue chez les patients sous zanubrutinib (28 %) par rapport aux patients sous ibrutinib (19 %), ce résultat n'était pas statistiquement significatif. Le zanubrutinib était associé à un taux de fibrillation auriculaire inférieur à celui de l'ibrutinib (2 % contre 15 %). De multiples autres effets secondaires, tels que des spasmes musculaires, des contusions, de la diarrhée, un œdème périphérique (gonflement des jambes) et une pneumonie, ont été observés chez moins de patients sous zanubrutinib que sous ibrutinib. D'autre part, il y avait un taux plus élevé de neutropénie (faible numération des neutrophiles dans le sang) avec le zanubrutinib qu'avec l'ibrutinib (29 % contre 13 %), mais une augmentation des infections, qui aurait pu être attendue en cas de neutropénie, n'a pas été observée. Un autre groupe de cette étude a évalué les patients atteints de la MW sans mutation de MYD88 L265P et il a été constaté que le zanubrutinib pouvait induire des réponses chez ces patients, avec un taux de réponse globale de 77 %.

Le dosage de zanubrutinib dans la MW est de 160 mg deux fois par jour. Au moment de la mise à jour du Guide des options de traitement, en novembre 2021, le zanubrutinib a reçu l'approbation, pour le traitement des patients atteints de MW, de la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis, de Santé Canada, Australie, et a reçu l'approbation conditionnelle de la NMPA (National Medical Products Administration) chinoise pour le traitement de la MW récidivante ou réfractaire. L'Agence européenne des médicaments a approuvé le zanubrutinib pour le traitement des patients atteints de MW qui avaient reçu au moins un traitement antérieur ou pour le traitement de première intention des patients pour lesquels la chimiothérapie ou l'immunothérapie est inappropriée. Le zanubrutinib a été ajouté aux directives du National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) en tant que traitement de catégorie 1 (privilège) pour les patients qui n'ont pas été traités auparavant et pour ceux atteints de la MW récidivante.

Le zanubrutinib, comme l'acalabrutinib et l'ibrutinib, repose également sur la cystéine à la position 481 de la BTK. Ainsi, si la résistance à l'ibrutinib est basée sur la mutation C481S de BTK, il y aura aussi une résistance au zanubrutinib.

Autres inhibiteurs de BTK

Plusieurs autres inhibiteurs de BTK sont en cours de développement. Le tirabrutinib (Velexbu) a été évalué à une dose de 480 mg une fois par jour chez 27 patients atteints de la MW, naïfs de traitement et traités précédemment. Le taux de réponse globale était de 94 % et le taux de réponse majeure était de 78 % chez les patients naïfs de traitement, alors que le taux de réponse globale était de 100 % et le taux de réponse majeure était de 89 % chez les patients précédemment traités. Une éruption cutanée a été signalée chez 41 % des patients et une neutropénie sévère a été signalée chez 7 % des patients.

Les mutations de la BTK pouvant être acquises par les patients sous ibrutinib et pouvant entraîner une résistance au traitement, des inhibiteurs de BTK de troisième génération qui se lient différemment à la BTK font désormais

l'objet d'évaluations. Ces études incluent l'ARQ 531 et le pirtobrutinib (LOXO-305), qui sont tous deux en cours d'essais cliniques avec des patients atteints de la MW pour lesquels la maladie a progressé pendant qu'ils étaient sous ibrutinib.

Vénétoclax inhibiteur de la BCL-2 (Venclexta ou Venclyxta)

Le vénétoclax est un inhibiteur de la BCL-2 (lymphomes à cellules B 2), un membre de la famille BH3 des protéines qui régulent la mort cellulaire (apoptose). La BCL-2 inhibe l'apoptose normale, ce qui permet aux cellules de vivre plus longtemps. Si des cellules cancéreuses surexpriment la BCL-2, la survie prolongée des cellules cancéreuses entraîne l'expansion de la population de cellules cancéreuses. Le vénétoclax a été approuvé aux États-Unis pour le traitement du LLC et du LPL. Le vénétoclax a été étudié dans un essai de phase 2 portant sur la MW récidivante/réfractaire, où il a montré des résultats provisoires prometteurs, avec un taux de réponse globale de 90 % et un taux de réponse majeure de 83 %. Les événements indésirables de grade 3 ou plus incluaient une neutropénie, une anémie et la diarrhée.

Le dosage de vénétoclax est quelque peu inhabituel : au début du traitement, il doit être augmenté d'une faible dose à une dose plus élevée sur une période de plusieurs semaines afin d'éviter un événement indésirable appelé le syndrome de lyse tumorale. Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est une pathologie qui se produit lorsqu'un grand nombre de cellules cancéreuses meurent rapidement. Les cellules mourantes libèrent de grandes quantités de potassium, de phosphate et d'acide urique dans le sang, ce qui peut provoquer des problèmes cardiaques ou rénaux, déclencher une insuffisance rénale et menacer le pronostic vital. Lors de l'essai de phase 2 sur des patients atteints de la MW, un seul événement de SLT a été signalé et il était basé sur des preuves de laboratoire de la pathologie ; aucun symptôme clinique de SLT n'avait été observé. Pour aider à prévenir le SLT, il est recommandé de traiter les patients prophylactiquement avec de l'allopurinol et de maintenir une bonne hydratation pendant le dosage d'accélération du vénétoclax. Dans cet essai, la dose après accélération était de 800 mg une fois par jour.

Sur la base des résultats prometteurs obtenus avec l'association de l'ibrutinib et du vénétoclax chez les patients atteints de LLC, une étude de phase 2 utilisant cette association chez des patients MW naïfs de traitement ayant une mutation MYD88 a été lancée. Les deux médicaments sont administrés sur deux ans, avec quatre ans de suivi. L'issue espérée est que cette combinaison éliminera la majorité des cellules malignes dans la moelle osseuse et donnera une réponse au traitement qui pourrait permettre aux patients de bénéficier d'une interruption de traitement prolongée.

Les inhibiteurs de la BCL-2 de deuxième génération sont désormais en cours de développement, ainsi que d'autres médicaments qui ciblent les protéines BH3 supplémentaires.

Évérolimus inhibiteur de voies des PI3K/AKT/mTOR (Afinitor)

L'évérolimus bloque la mTOR, une protéine de la voie PI3K/AKT/mTOR qui favorise la croissance et la survie des cellules. Cette voie est présente dans plusieurs types de cellules, y compris les lymphocytes B, et est donc utilisée pour traiter les cancers solides ainsi que les cancers des lymphocytes B. L'efficacité de l'inhibition de la PI3K dans les cancers des lymphocytes B semble résulter d'une interférence avec la capacité des cellules cancéreuses à réagir à la signalisation dans le micro-environnement tumoral.

Un essai de phase 2 portant sur l'évérolimus chez 60 patients atteints de la MW récidivante/réfractaire a révélé un taux de réponse partielle de 50 % et un taux de réponse majeure de 23 %. Les toxicités incluaient une anémie (sévère) de grade 3-4 (27 %), une leucopénie (22 %), une thrombocytopénie (20 %), la diarrhée (5 %), la fatigue (8 %) et une pneumonie (5 %). Chez les patients atteints de la MW symptomatique non traités précédemment,

les taux de réponses globale et majeure étaient respectivement de 72 % et 60 %. Une discordance (absence de concordance) entre les taux sériques d'IgM et la réponse de la moelle osseuse était fréquente et rendait difficile l'évaluation de la réponse. Des ulcérations buccales étaient fréquentes (8 %) et une solution orale de dexaméthasone sous forme de bain de bouche était utile.

L'évérolimus est recommandé comme option thérapeutique dans le cas d'une MW récidivante/réfractaire, bien qu'en raison des toxicités associées (voir ci-dessus), l'évérolimus soit mieux considéré chez les patients qui ne répondent pas à plusieurs lignes d'autres traitements mieux tolérés ou pour lesquels la maladie a progressé ensuite. Les séries de biopsies de moelle osseuse peuvent aider à clarifier la réponse de la maladie à l'évérolimus. Le médicament est actuellement disponible aux États-Unis en utilisation hors indication pour la MW ; cependant, il n'est pas disponible pour la MW dans de nombreux autres pays.

Autres inhibiteurs de la voie des PI3K/AKT/mTOR

Dans la voie des PI3K/AKT/mTOR, des composants, autres que mTOR, peuvent être ciblés pour réduire la croissance et la survie des cellules cancéreuses.

L'un des tout premiers inhibiteurs développés dans cette voie était l'idélalisib (Zydelig), qui est ciblé sur l'enzyme PI3K kinase. L'idélalisib est approuvé par la FDA pour le LLC, le lymphome folliculaire récidivant et le LPL récidivant. Il a été évalué dans une étude de phase 1/2 chez dix patients WM précédemment traités et a été associé à un taux de réponse globale de 80 %. Les événements indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents incluaient la neutropénie, la diarrhée et la toxicité hépatique. Une autre étude de phase 2 portant sur 30 patients MW précédemment traités a été prématurément interrompue en raison de la toxicité hépatique.

Des inhibiteurs de PI3K nouvelle génération ont été développés pour réduire les toxicités associées à l'idélalisib. Ils incluent le copanlisib (Aliqopa), le duvelisib (Copiktra) et l'umbralisib (Ukoniq). Ces nouveaux inhibiteurs ont été approuvés par la FDA pour le LLC et/ou plusieurs lymphomes non hodgkiniens et ont été étudiés dans le cadre de la MW avec des résultats encourageants. Cependant, aucun n'est actuellement inclus dans les directives du NCCN® ou les recommandations du groupe de consensus de l'IWWM pour les patients atteints de la MW.

Remerciements

L'IWWMF 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'IWWMF remercie également Shayna Sarosiek, MD, du Dana-Farber Cancer Institute de Boston, Massachusetts pour l'expertise médicale qu'elle a bien voulu apporter à cette publication.

À propos de l'IWWMF

La Fondation internationale sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation, IWWMF) 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'IWWMF et ses filiales, rendez-vous sur notre site Internet www.iwwmf.com.

L'IWMMF 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@iwmmf.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

Décembre 2021