

La macroglobulinémie de Waldenström

Qu'est-ce que c'est ?

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome ou cancer du système lymphatique. Cette maladie affecte un type de globule blanc appelé lymphocyte B ou cellule B qui se développe normalement en un plasmocyte. Le rôle du plasmocyte consiste à fabriquer des immunoglobulines (anticorps) pour aider le corps à lutter contre les infections. Dans la MW, un changement malin affecte le lymphocyte B dans les derniers stades de son développement. Il continue à proliférer en un clone de cellules identiques, essentiellement dans la moelle osseuse, mais également dans les ganglions lymphatiques et d'autres tissus et organes du système lymphatique. Ces cellules clonales surproduisent un anticorps d'une classe particulière appelée IgM.

Au microscope, les cellules MW présentent à la fois les caractéristiques des lymphocytes B et des plasmocytes. C'est pourquoi on les appelle cellules lymphoplasmocytaires. Pour cette raison, la MW est considérée comme un type de lymphome non hodgkinien appelé lymphome lymphoplasmocytaire (LLP). Près de 95 % des cas de LLP sont des MW. Les 5 % restants ne sécrètent pas d'IgM et ne sont donc pas classés comme une MW. La MW est une maladie très rare : 1 500 patients environ seulement reçoivent chaque année un diagnostic de MW aux États-Unis. La MW est généralement indolente (à évolution lente) et peut être prise en charge comme une maladie chronique pendant de nombreuses années. Cependant, on ne sait pas encore la guérir.

En raison de leur prolifération dans la moelle osseuse et dans d'autres sites, les cellules lymphoplasmocytaires de la MW peuvent interférer avec le fonctionnement normal. Dans la moelle osseuse où sont produites les cellules sanguines, les cellules de la MW « évincent » les cellules sanguines normales et peuvent induire une diminution de la numération sanguine normale. Les cellules de la MW peuvent entraîner une hypertrophie des ganglions lymphatiques et d'autres organes ainsi que d'autres complications.

La surproduction d'IgM peut également provoquer un grand nombre des symptômes associés à la maladie. L'IgM est un anticorps de grande taille qui tend à rendre le sang plus épais que la normale, une pathologie appelée hyperviscosité. Parfois, l'IgM peut reconnaître à tort les tissus du corps comme étrangers et s'y fixer, provoquant alors une inflammation et des lésions.

Causes et facteurs de risque

Il n'existe pas de cause établie de la MW. Comme pour la plupart des cancers, de multiples facteurs de risque sont probablement impliqués. Certains pourraient être des facteurs génétiques de prédisposition héréditaires et d'autres pourraient résulter d'expositions environnementales ou professionnelles au cours de la vie d'un individu.

Il existe plusieurs facteurs de risque connus pour augmenter la probabilité de développer une MW. Ils comprennent les éléments suivants :

- **Sexe masculin** : l'incidence de la MW est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes.
- **Vieillessement** : l'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 65 ans, même si des patients de 18 ans ont déjà été signalés. L'incidence annuelle augmente de façon marquée avec l'âge.

- **Origine ethnique caucasienne** : l'incidence est plus élevée chez les personnes blanches que chez les personnes noires, mais on ne dispose pas de chiffres fiables pour les autres origines ethniques.
- **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI à IgM)** : il s'agit d'une maladie dans laquelle la présence d'une IgM monoclonale a été détectée à partir d'analyses sanguines, mais pour laquelle il n'existe pas de preuve de malignité dans la moelle osseuse. Dans une étude à long terme de la GMSI à IgM, l'incidence d'une évolution vers une MW et d'autres tumeurs à cellules B était de 10 % après 5 ans, de 18 % après 10 ans et de 24 % après 15 ans, soit un taux d'évolution d'environ 1,5 % par an.
- **Prédisposition familiale** : plusieurs études indiquent un élément de prédisposition familiale, car environ 20 % des patients ont des membres de leur famille atteints de MW ou d'autres tumeurs à cellules B.

Des facteurs environnementaux tels qu'une exposition à des rayonnements et à l'Agent orange ainsi qu'une exposition professionnelle au cuir, au caoutchouc, à la peinture, aux colorants et aux solvants ont été mis en cause dans plusieurs études, de même que certaines maladies auto-immunes et des virus tels que l'hépatite C. Cependant, aucun lien n'a pu être établi de manière définitive entre ces facteurs environnementaux et l'augmentation des risques.

Pronostic

Il n'existe pas de traitement capable de guérir la MW, même si dans la plupart des cas la maladie évolue lentement et peut être prise en charge efficacement grâce à des traitements appropriés. De nombreuses publications anciennes sur la MW indiquent un taux de survie de 5 à 7 ans à partir du diagnostic et cette valeur réapparaît de temps à autre. Les patients doivent être conscients que ces résultats proviennent d'études menées bien avant la disponibilité d'un grand nombre de nouveaux traitements désormais largement utilisés, notamment les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs du protéasome et dorénavant les thérapies ciblées au niveau des voies de signalisation des lymphocytes B. Des chercheurs réputés travaillant sur la MW indiquent une bien meilleure survie aujourd'hui, étant donné les améliorations rapides des options thérapeutiques pour les patients atteints de MW. Cet élément associé au fait que les personnes atteintes de MW sont généralement plus âgées au moment du diagnostic rapproche leur taux de survie de l'espérance de vie attendue pour la population générale. Il est important de garder à l'esprit que les taux de survie publiés indiquent la manière dont des groupes de personnes atteintes de MW répondent à leur traitement. Ces statistiques sont moins pertinentes pour caractériser le pronostic d'un individu donné atteint de MW, dont les perspectives peuvent être influencées par de nombreux facteurs tels que son état de santé général, son accès aux soins et sa tolérance ou ses effets indésirables. Les patients doivent parler avec leur équipe de soins de santé pour obtenir une évaluation personnalisée de leurs perspectives à long terme.

Signes et symptômes de la maladie

La MW présentant une évolution lente, il est possible qu'il n'y ait pas de signes ou de symptômes de la maladie pendant des années avant, et même après le diagnostic. Comme il n'existe actuellement pas de traitement permettant de guérir la MW ou d'interrompre son évolution, les patients asymptomatiques ou qui présentent des symptômes bénins doivent être placés dans une attitude de « watch and wait » (attente et surveillance), une période pendant laquelle ils ne reçoivent pas de traitement, mais sont soumis à des contrôles réguliers par leur équipe de soins de santé pour surveiller les changements de statut de leur maladie.

Lorsque des signes ou des symptômes apparaissent, le degré de gravité des symptômes peut ne présenter aucune corrélation avec la concentration d'IgM monoclonale et/ou l'ampleur de l'infiltration dans la moelle osseuse. Des patients ayant des résultats similaires à leurs analyses biologiques peuvent présenter des types et des degrés de symptômes très différents.

Voici à présent des maladies associées à des signes ou symptômes typiques qui peuvent survenir chez des patients MW et, selon leur gravité, peuvent indiquer la nécessité d'un traitement. Il est important de noter que plusieurs de ces signes et symptômes sont également associés à d'autres maladies. C'est pourquoi il ne faut pas nécessairement supposer que la MW en est la seule cause.

Anémie : une diminution de la production des globules rouges qui transportent l'oxygène des poumons jusqu'aux tissus. Même si l'anémie possède de nombreuses causes, c'est la manifestation la plus fréquente d'une infiltration des cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse. Ses symptômes sont souvent à l'origine de la procédure conduisant au diagnostic de la MW. Ces symptômes comprennent la pâleur, la faiblesse, la fatigue, les vertiges, les palpitations cardiaques et l'essoufflement.

Lymphadénopathie, splénomégalie et hépatomégalie : hypertrophie des ganglions lymphatiques, de la rate et du foie, respectivement. Sauf si l'hypertrophie est importante, elle passe souvent inaperçue.

Hyperviscosité : augmentation de l'épaisseur du sang provoquée par une concentration élevée d'IgM dans la MW. Les signes et symptômes d'hyperviscosité comprennent un saignement chronique du nez ainsi que des gencives et plus rarement de l'appareil gastro-intestinal, des céphalées, des bourdonnements d'oreilles, des vertiges, une perte de coordination ou d'équilibre, une déficience auditive, un trouble ou une perte de la vision, des veines de la rétine distendues « en forme de saucisses » et un gonflement du disque optique à l'arrière de l'œil. Dans les cas graves, une insuffisance cardiaque, de la somnolence, de la torpeur et un coma peuvent se développer. Les symptômes de l'hyperviscosité apparaissent le plus souvent lorsque les concentrations d'IgM sont supérieures à 4 000 mg/dl. Pourtant, de telles concentrations ne sont pas nécessairement associées à une hyperviscosité, car il existe une variabilité considérable de la quantité d'IgM à l'origine des symptômes d'hyperviscosité chez un individu.

Symptômes constitutionnels (également appelés symptômes B) : ils comprennent une fièvre récurrente, des sueurs nocturnes, une perte de poids et de la fatigue.

Neuropathie périphérique : caractérisée par un engourdissement, des fourmillements, des brûlures ou des sensations de picotement qui se remarquent le plus souvent d'abord au niveau des pieds. Les sensations sont généralement symétriques et affectent de manière égale les deux pieds. Elles progressent ensuite lentement vers les genoux avant de commencer à affecter les mains et les bras. Une faiblesse dans les jambes et les bras peut se développer. On observe une neuropathie périphérique chez environ 25 % des patients MW. Celle-ci peut résulter du fait que l'IgM monoclonale cible des composants particuliers des nerfs, ce qui affecte alors la conduction nerveuse. Elle peut également être provoquée par des traitements qui comprennent le bortézomib et d'autres agents neurotoxiques.

Maladie des agglutinines froides : caractérisée par la présence d'une concentration élevée d'anticorps circulants dirigés contre les globules rouges. Les anticorps se fixent généralement aux cellules à basse température, ce qui peut provoquer une anémie hémolytique (destruction des globules rouges). Les signes et symptômes varient en fonction de la gravité de la maladie. Ils peuvent comprendre des doigts et des orteils douloureux en cas d'exposition au froid, une anémie, de la fatigue, un essoufflement, une jaunisse, un phénomène de Raynaud (pâleur des doigts, des orteils, du nez et/ou des oreilles) lorsqu'il fait froid ainsi que des urines foncées dues à la présence d'hémoglobine.

Cryoglobulinémie : une maladie dans laquelle l'IgM circulante a les propriétés d'une cryoglobuline, une protéine qui précipite aux températures corporelles basses. Lorsque la concentration d'IgM atteint des niveaux élevés, l'anticorps précipité obstrue physiquement les vaisseaux sanguins de faible diamètre, ce qui entraîne l'apparition d'une couleur bleue au niveau des doigts et des orteils lorsqu'ils sont froids, un phénomène de Raynaud, du purpura (marques violettes sur la peau) ainsi que des saignements, des ulcères et de la gangrène au niveau des doigts, des orteils, du nez de même que des oreilles.

Thrombocytopénie : une diminution de la production des plaquettes, qui sont importantes pour la coagulation sanguine. Les symptômes typiques sont des saignements, généralement des gencives et du nez, des décolorations rouges planes localisées sur la peau appelées pétéchies ainsi qu'une tendance aux ecchymoses.

Amyloïdose : un groupe de maladies rares provoquées par le dépôt d'une protéine anormale appelée protéine amyloïde dans différents tissus et organes du corps. La protéine amyloïde forme des fibrilles qui peuvent endommager ces parties du corps ou interférer avec leur fonctionnement normal. La protéine peut se déposer dans une zone localisée ou dans l'ensemble du corps. Les tissus et organes les plus couramment touchés sont les reins, le cœur, l'appareil gastro-intestinal, les nerfs périphériques ainsi que le foie. Les symptômes peuvent varier fortement en fonction des tissus et des organes affectés par ces dépôts fibrillaires anormaux. Les signes et symptômes de l'amyloïdose peuvent être confus, par exemple une faiblesse, de la fatigue, une perte de poids, un essoufflement, une sensation anormale au niveau des pieds, une hypertrophie du foie et/ou de la rate, des saignements sous-cutanés ou de l'anémie. Les signes et symptômes plus précis peuvent comprendre un gonflement des membres, une hypertrophie de la langue, le syndrome du canal carpien, une malabsorption alimentaire, un épaississement cutané, une insuffisance cardiaque congestive inexplicée et une insuffisance rénale inexplicée.

Syndrome de Bing-Neel : caractérisé par l'infiltration de cellules lymphoplasmocytaires dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Il s'agit d'une maladie très rare qui peut conduire à une dégradation mentale, de la confusion, des troubles visuels, de l'irritabilité, des changements de personnalité, des convulsions et un coma.

Autres signes et symptômes : des infections récurrentes, en particulier au niveau des sinus et de l'appareil respiratoire supérieur, peuvent se produire plus souvent chez les patients MW que dans la population normale. Les cellules lymphoplasmocytaires de la MW peuvent occasionnellement infiltrer les poumons et former des masses ou provoquer des épanchements pleuraux (liquide dans le thorax). L'implication des reins et les lésions dans les os sont rares. De temps à autre, les patients présentent une éruption cutanée ou de l'urticaire et, dans de rares cas, les cellules lymphoplasmocytaires peuvent infiltrer la peau. Un petit nombre de patients peut présenter des masses de cellules MW dans différentes parties du corps, y compris les membres, le rachis, le thorax et les orbites.

Tests médicaux courants utilisés pour le diagnostic et la surveillance de la maladie

L'examen clinique est le procédé par lequel un professionnel de soins de santé examine le corps d'un patient pour y rechercher des signes de maladie. Il se déroule après avoir enregistré les antécédents médicaux du patient, qui sont un compte-rendu des symptômes ressentis par le patient, et après des questions sur le bilan de santé actuel et antérieur du patient.

La fréquence des examens cliniques destinés à surveiller la maladie après son diagnostic dépend du statut de la maladie. Les patients stables avec une MW latente n'ont pas nécessairement besoin de consulter un onc-hématologue plus d'une ou deux fois par an. Les patients nouvellement diagnostiqués ou ceux dont la maladie évolue seront suivis à intervalles plus courts, par exemple une fois tous les 2 à 3 mois. Les patients sous traitement peuvent être surveillés encore plus souvent (par exemple une fois par semaine) en raison des effets indésirables qui doivent être décelés précocement pour être pris en charge efficacement.

Différents tests sont réalisés pour établir un diagnostic de MW. Un grand nombre de ces tests sont utilisés pour surveiller le statut de la maladie avant, pendant et après le traitement.

Biopsie de moelle osseuse : La biopsie de moelle osseuse (biopsie ostéo-médullaire, BOM) est le test permettant de confirmer avec certitude le diagnostic de MW. Même si cet examen est nécessaire au diagnostic, il est rarement utilisé pour surveiller la maladie. Cette intervention peut être réalisée dans le cabinet d'un médecin ou dans un environnement contrôlé (comme un hôpital) sous anesthésie locale ou sédation légère. L'échantillon est généralement obtenu à partir de la crête iliaque postérieure (arrière de l'os de la hanche) en utilisant une aiguille de gros diamètre, même si, dans de rares cas, il peut être prélevé à partir du sternum ou d'autres os. Un échantillon de moelle osseuse liquide (ponction de moelle osseuse) et un échantillon de moelle osseuse solide (biopsie de moelle osseuse) peuvent être prélevés pendant cette intervention.

Un pathologiste examine les cellules de moelle osseuse au microscope et peut demander des examens complémentaires avec des colorations particulières, une cytométrie en flux, des techniques avec réaction en chaîne par polymérase, un séquençage du génome ou une analyse par FISH pour identifier plus précisément le type de cellules cancéreuses présentes. En cas de MW, le pathologiste remarquera une augmentation de la concentration des cellules lymphoplasmocytaires (qui possèdent à la fois les caractéristiques des lymphocytes et des plasmocytes) et estimera l'ampleur de l'infiltration de ces cellules dans la moelle osseuse. Le pathologiste examinera également la moelle pour déterminer son état de santé et vérifier si elle semble capable de produire les quantités adéquates de cellules sanguines normales.

Même avec une sédation légère, un patient peut éprouver une gêne passagère pendant l'intervention et une douleur au niveau de la zone de la biopsie, une fois dissipé l'effet anesthésiant du médicament. La plupart des patients peuvent rentrer chez eux juste après l'intervention.

Des analyses sanguines régulières sont l'un des principaux moyens d'évaluer le statut de la maladie d'un patient MW. Les groupes de tests les plus courants comprennent l'hémogramme complet (HC), le bilan métabolique complet (Comprehensive Metabolic Panel, CMP) et les immunoglobulines. Les autres tests indiqués ci-dessous peuvent être ajoutés si nécessaire.

Hémogramme complet : Ce groupe mesure le nombre et le pourcentage de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans le sang et fournit d'autres informations utiles à propos de la structure de ces cellules. Ce test permet également de déterminer la quantité d'hémoglobine dans le sang. L'hémoglobine est la molécule présente dans les globules rouges qui est responsable du transport de l'oxygène dans l'ensemble du corps. Chez les patients MW, la numération des globules rouges et l'hémoglobine peuvent être inférieures à la normale, ce qui entraîne une anémie. Il s'agit de l'une des pathologies les plus fréquentes chez les patients MW qui nécessite souvent l'instauration d'un traitement.

Bilan métabolique complet : Ce test fournit une image complète de l'équilibre chimique et du métabolisme du corps. Ce bilan mesure les concentrations d'albumine, d'azote uréique sanguin, de calcium, de dioxyde de carbone, de chlorure, de créatinine, de glucose, de potassium, de sodium, de bilirubine totale, de protéines totales et d'enzymes hépatiques (alanine aminotransférase, phosphatase alcaline et aspartate

aminotransférase).

Immunoglobulines : Ce sont des anticorps (protéines) produits par le corps pour contribuer à lutter contre les infections. L'immunoglobuline M (IgM) monoclonale est surproduite par les cellules cancéreuses MW et, associée aux résultats de la biopsie de moelle osseuse, sa présence dans le sérum est nécessaire pour établir un diagnostic de MW. L'IgM est également l'un des marqueurs les plus couramment utilisés pour surveiller la maladie. Les autres immunoglobulines, telles que l'IgG et l'IgA, ont une concentration souvent plus faible que la normale chez les patients MW, ce qui peut conduire à une augmentation du risque d'infection. Les tests sur les immunoglobulines comprennent le dosage des immunoglobulines sériques, l'électrophorèse des protéines sériques (EPS), et l'électrophorèse des protéines sériques par immunofixation (serum immunofixation electrophoresis, SIFE).

Examens d'imagerie : La tomodensitométrie (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis, de préférence avec un produit de contraste, est un élément essentiel du bilan diagnostique de la MW, en particulier si les patients présentent une hypertrophie des ganglions lymphatiques ou de la rate ou si l'on suspecte une infiltration des cellules MW dans d'autres parties du corps. Des radiographies, des IRM, des échographies et des PET scans peuvent être utiles dans des situations cliniques particulières.

Fonds d'œil : Cet examen est recommandé si la concentration d'IgM est supérieure ou égale à 3 000 mg/dl ou si l'on suspecte une hyperviscosité (épaississement excessif du sang). Il est préférable de faire réaliser l'examen par un ophtalmologiste qui connaît la MW et ses conséquences sur l'œil.

Traitements et effets indésirables

Les patients MW doivent être traités s'ils présentent des symptômes et pas seulement d'après les résultats de leurs analyses de sang. Ceci ne s'applique pas uniquement au traitement initial (de première intention), mais également au traitement en cas de rechute. De nombreux traitements présentent des effets indésirables toxiques. Traiter des patients qui ne présentent pas encore de symptômes peut avoir un effet préjudiciable sur leur qualité de vie et leur santé.

L'ibrutinib seul et en association avec le rituximab a été approuvé pour le traitement de la MW par la Food and Drug Administration (FDA, Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux) et par l'Agence européenne des médicaments. Avant ces approbations, la plupart des traitements utilisés pour la MW étaient approuvés pour le lymphome folliculaire, la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple – des cancers apparentés. Une fois que les essais cliniques de phase 1 et de phase 2 ont établi que ces traitements présentaient un profil de sécurité acceptable et étaient efficaces pour les patients MW, ils ont été prescrits pour une utilisation « hors indications » pour la MW. La procédure de prescription « hors indications » a toujours cours et reste valable aujourd'hui.

Il n'existe pas de traitement de référence unique pour la MW. De nombreuses options thérapeutiques sont disponibles pour les patients MW et une discussion détaillée de chacune d'elles dépasse le cadre de cette fiche d'informations. Pour plus d'informations sur ces options thérapeutiques, veuillez consulter les Guides d'options thérapeutiques et les Fiches d'informations particulières des traitements sur le site Internet de l'IWMMF à l'adresse [IWMMF & Affiliate Publications](#). Les options thérapeutiques disponibles actuellement peuvent comprendre une ou plusieurs des possibilités suivantes :

- La **chimiothérapie** avec des agents alkylants tels que le cyclophosphamide et la bendamustine ou avec des analogues de nucléosides comme la fludarabine et la cladribine ;

- Le **traitement biologique** par des anticorps monoclonaux tels que le rituximab et l'ofatumumab ;
- Les **inhibiteurs du protéasome** comme le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib ;
- Les **thérapies ciblées** au niveau des voies de signalisation des lymphocytes B, y compris les inhibiteurs de BTK tels que l'ibrutinib ;

Les **interventions chirurgicales ou d'une autre nature**, y compris la splénectomie (retrait chirurgical de la rate), la plasmaphérèse pour éliminer temporairement l'IgM du sérum (en particulier en cas d'hyperviscosité), les rayonnements ciblés pour réduire la taille des ganglions lymphatiques ou des masses de cellules MW et la greffe de cellules souches.

Des thérapies ciblées plus récentes en cours de test (y compris l'inhibiteur de BCL-2, le vénétoclax) et les inhibiteurs de BTK de deuxième génération (acalabrutinib, zanabrutinib et tirabrutinib) ainsi que des associations de ces médicaments avec des traitements plus anciens rejoignent les options thérapeutiques. Des traitements de soutien tels que des transfusions ou des facteurs de croissance pour stimuler la production des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes peuvent être nécessaires dans les schémas thérapeutiques destinés à la MW.

Lorsqu'un traitement est envisagé, un patient MW peut souhaiter interroger l'équipe de soins de santé pour consulter un expert de la MW dans un centre médical plus spécialisé pour recevoir un deuxième avis concernant la nécessité d'un traitement et connaître les différentes options thérapeutiques disponibles. Ceci peut être très utile, car peu de prestataires de soins de santé disposent d'une expérience importante concernant une maladie rare telle que la MW. Une étude récente menée par Mayo Clinic a démontré que les meilleurs résultats étaient obtenus lorsque les patients MW étaient traités par des équipes de soins de santé dans des établissements recevant un nombre plus important de patients.

Un grand nombre des traitements établis plus anciens restent appropriés pour les patients MW. Même si les médicaments plus récents qui ciblent les voies de signalisation des lymphocytes B représentent une étape très importante pour le traitement, ils ne permettent pas de guérir la MW et certains patients n'y répondent pas ou ne peuvent pas tolérer leurs effets indésirables.

Le traitement peut généralement être administré en ambulatoire ou à domicile, par voie orale ou intraveineuse ou par injection intramusculaire ou sous-cutanée. Certains traitements nécessitent la prise de médicaments la veille ou le jour du traitement pour minimiser les effets indésirables associés. Traditionnellement, le traitement est réalisé par cycles de plusieurs semaines à plusieurs mois, selon le type de traitement choisi. Il n'est pas rare qu'un cycle de traitement ait lieu et qu'il faille attendre une semaine ou un mois avant un autre cycle. Certains des traitements oraux plus récents tels que l'ibrutinib nécessitent quant à eux une administration quotidienne jusqu'à une rechute ou à l'apparition de toxicités importantes.

Une rechute ou récurrence après le traitement survient lorsque les valeurs des analyses biologiques ainsi que les signes et symptômes physiques commencent à présenter une tendance vers une détérioration. Ces signes et symptômes peuvent être très similaires à ceux qui ont conduit à l'instauration du traitement initial. À ce moment-là, les patients et leur équipe de soins de santé sont confrontés au choix du plan d'action suivant, qu'il s'agisse d'une surveillance périodique ou de l'instauration d'un nouveau traitement.

Il faudra prendre en compte la gravité des symptômes, l'état de santé général, la qualité de vie et la demande d'une future greffe de cellules souches pour décider à quel moment instaurer un nouveau traitement. La question devient : quel traitement choisir ? En général, si un patient a eu de bons résultats avec un traitement antérieur qui a conduit à une période significative de réponse (2 ans ou plus), il peut être approprié de reprendre la même thérapie. Si un traitement antérieur n'a pas été très efficace ou si la période de réponse

était courte, il est indiqué d'entreprendre un autre type de thérapie.

L'IWMF encourage également les patients à considérer une participation à des essais cliniques s'ils envisagent un traitement. Des informations sur les essais cliniques disponibles actuellement peuvent être consultées sur le site Internet du gouvernement américain www.clinicaltrials.gov.

La plupart des traitements pour la MW s'accompagnent d'effets indésirables qui peuvent comprendre un ou plusieurs des éléments suivants : nausées ou vomissements, constipation, diarrhées, faible numération sanguine, perte de cheveux, fatigue, réaction aux perfusions, augmentation des risques d'infection et neuropathie.

Les patients en traitement doivent demander des informations écrites sur les effets indésirables potentiels et les moyens de les prendre en charge. Il existe des traitements de soutien pour aider à gérer un grand nombre de ces effets indésirables. Les patients doivent discuter avec leur équipe de soins de santé de tout changement de leurs symptômes ou de tout effet indésirable potentiel ressenti, même s'ils ne sont pas sûrs de leur lien avec le traitement.

Développements récents

La recherche sur la génétique de la MW a connu une avancée majeure en 2011 avec la découverte d'une mutation unique dans un gène appelé MYD88, à une fréquence de 90 % ou plus chez les patients MW. C'était la première fois que le génome complet (l'ensemble de l'ADN) des patients atteints de MW était séquencé, dans le but de déterminer les gènes présents dans les cellules cancéreuses de ces patients et absents de leurs cellules normales. La même étude a également indiqué que la mutation dans le gène MYD88, appelée MYD88 L265P, n'était pas aussi prévalente dans la plupart des autres types de lymphomes ou dans le myélome multiple. Des études ultérieures de suivi réalisées par des investigateurs de la MW dans le monde entier ont confirmé ces découvertes.

Les chercheurs continuent à étudier les effets des mutations sur les voies cellulaires complexes en aval et la manière dont ces voies pourraient à leur tour favoriser la croissance et la prolifération des cellules MW. Les directives actuelles recommandent des tests par AS-PCR (PRC particulier d'un allèle) pour rechercher la présence de la mutation MYD88 L265P dans les cellules de la moelle osseuse des patients chez lesquels on soupçonne une MW et ont qualifié d'essentiel cet examen pour le diagnostic de la MW. La présence de la mutation aide non seulement à confirmer le diagnostic, mais l'absence d'une mutation dans le gène MYD88 (appelé MYD88 de type sauvage) peut avoir une incidence négative sur la réponse au traitement par inhibiteur de BTK chez les patients MW.

Plusieurs autres mutations génétiques semblent assez courantes chez les patients MW, même si leur présence est de moindre ampleur que celle de la mutation MYD88 L265P. L'un de ces groupes de mutations touche le gène CXCR4 à une fréquence d'environ 30 à 40 %. Des études ont montré que les mutations dans ce gène avaient une incidence sur la présentation clinique de la MW et affectaient négativement la réponse au traitement par ibrutinib. Actuellement, pour des raisons techniques, il est difficile dans la pratique clinique de détecter de manière fiable de nombreuses mutations possibles dans le gène CXCR4, mais des études sont en cours pour affiner et normaliser les méthodes de détection.

L'IWMF a joué un rôle essentiel dans le financement de ces études génétiques récentes et envisage d'étendre son rôle dans la recherche dans un avenir proche. Depuis son intégration en 1998, l'IWMF a recueilli plus de 18 millions de dollars pour la recherche et a établi des relations privilégiées avec de nombreuses institutions aux États-Unis, au Canada ainsi qu'à l'étranger. Tous les projets potentiels de recherche financés par l'IWMF sont examinés par un comité indépendant qui comprend des membres de notre prestigieux comité consultatif

scientifique (CCS) coprésidé par Stephen M. Ansell, PhD de Mayo Clinic et Steven P. Treon, MD, PhD du Dana-Farber Cancer Institute. Ce comité fournit son avis aux chercheurs et recommande les projets de recherche les plus prometteurs au conseil d'administration de l'IWMF pour qu'il examine leur financement.

En 2014, la Fondation a décidé qu'il était temps d'actualiser sa stratégie de recherche et a mobilisé un grand nombre des principaux acteurs de la communauté de recherche sur la MW. Pour cela, l'IWMF s'est associée à la Société de leucémie et lymphome du Canada (SSLC) pour parrainer un sommet destiné à établir la feuille de route de la stratégie de recherche en mai 2015. De nombreux chercheurs travaillant sur la MW ont assisté à ce Sommet, ce qui a permis de cerner des secteurs essentiels nécessitant des recherches approfondies. Les travaux du Sommet se sont poursuivis et ont permis de définir des secteurs prioritaires :

- **Génomique et épigénomique** : On ignore encore l'origine génétique de la maladie avec le gène MYD88 non muté (ou de type sauvage) et l'une des priorités centrales devrait être l'utilisation de techniques améliorées de séquençage génétique en laboratoire pour l'identifier. L'épigénome est constitué de composés chimiques et de protéines capables de se fixer à l'ADN et d'activer ou d'inactiver les gènes, contrôlant ainsi la production des protéines dans les cellules. L'épigénome a été intensivement étudié dans d'autres tumeurs à cellules B. Une analyse complète de l'épigénome des cellules MW dont on connaît le statut pour les gènes MYD88 et CXCR4 fournira des informations concernant les cibles thérapeutiques potentielles.
- **Signalisation** : des études sont nécessaires pour cerner les voies de signalisation et les protéines en aval associées aux gènes MYD88 et CXCR4 mutés afin de progresser vers la mise au point de futurs traitements contre la MW ;
- **Immunothérapie** : On ignore encore le mécanisme grâce auquel le propre système immunitaire d'un patient peut être manipulé ou entraîné à reconnaître puis à attaquer les cellules MW coupables. Les recherches destinées à comprendre la biologie de la réponse immunitaire en cas de MW sont vitales ;
- **Moelle osseuse/micro-environnement tumoral** : Des recherches précises sont nécessaires pour comprendre comment la moelle osseuse et le micro-environnement tumoral (les « voisins » des cellules MW) favorisent la croissance des cellules tumorales dans la MW. Des études sont nécessaires pour mieux caractériser les composants du micro-environnement ainsi que sa contribution à l'évolution de la maladie et à la résistance au traitement ;
- **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée à IgM (GMSI à IgM)** : Même si de nombreux patients atteints de la maladie précurseur appelée GMSI à IgM présentent des mutations dans le gène MYD88, les résultats obtenus à partir de modèles animaux de la maladie laissent penser que la présence du gène MYD88 muté seul ne permet probablement pas d'expliquer l'évolution vers une MW. La compréhension de la génétique et d'autres changements survenant pendant l'évolution vers une MW latente, puis une MW active, pourrait permettre de cerner les patients présentant un risque d'évolution et les interventions qui pourraient éviter ou inhiber la progression.

Depuis 2015, une demande de proposition de l'IWMF dans le cadre des directives de la feuille de route de recherche a été transmise chaque année à près de 300 chercheurs. De nombreuses propositions prometteuses d'envergure ont été financées.

Survie

Les progrès du traitement de la MW ont conduit à une amélioration de l'espérance de vie des personnes atteintes de cette maladie. Certains patients connaissent des réponses prolongées au traitement tandis que d'autres continuent à prendre en charge leur maladie grâce à un traitement continu. Une survie plus longue avec une MW s'accompagne de nouvelles difficultés, dont la prise en charge des effets indésirables à long terme liés au traitement (fatigue, augmentation du risque d'infection, neuropathie, brouillard cérébral, etc.). Les patients doivent également faire face aux problèmes psychologiques, sociaux, professionnels et financiers qui peuvent subsister.

Optimiser la qualité de vie pendant toute la durée de la MW est essentiel au bien-être global et demande une participation active du patient, des aidants de même que des professionnels de soins de santé. Les domaines dont il faut particulièrement se préoccuper peuvent comprendre le mode de vie (nutrition, activité physique, relaxation, etc.), le système d'assistance, l'accompagnement psychologique, la gestion de la douleur ainsi que l'utilisation de ressources financières et professionnelles. Dans l'idéal, l'objectif est l'épanouissement du patient et pas seulement sa survie, dans le cadre unique de son expérience avec la MW.

À propos de l'IWMF

La Fondation internationale pour la macroglobulinémie de Waldenström (The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, IWMF) est une organisation à but non lucratif 501(c)(3) dirigée par des bénévoles avec un objectif important, « Un monde sans MW » et comme mission « Le soutien et l'éducation de chaque personne atteinte de MW associés à la progression de la recherche d'un traitement curatif ».

L'IWMF et ses filiales internationales offrent une large gamme de services pour aider les patients ainsi que leurs soignants à comprendre la MW et à y faire face. Ceci inclut un réseau de groupes de soutien, nos forums de discussion de groupe sur Internet, notre ligne téléphonique et notre e-mail (LIFELINE) animés par des bénévoles ainsi que notre magazine trimestriel, *l'IWMF Torch*.

Nous proposons des kits d'information (kits d'info) pour les patients et les professionnels de la santé conçus pour fournir des informations très claires sur la MW de même que sur l'adhésion à l'IWMF. Les kits d'info sont disponibles gratuitement en plusieurs langues en plus de l'anglais et peuvent être téléchargés immédiatement à partir de notre site Internet ou envoyés par courrier après demande auprès de notre bureau sur notre site Internet.

Nous encourageons les patients MW et les soignants à assister à notre forum pédagogique annuel qui offre une occasion unique de découvrir les recherches et les traitements les plus récents pour la MW. C'est également une manière efficace d'entrer en contact avec d'autres patients. Le forum pédagogique a généralement lieu dans différentes régions des États-Unis. Plusieurs de nos filiales organisent régulièrement elles aussi des forums pédagogiques nationaux.

D'autres informations sur la macroglobulinémie de Waldenström et ces services ou des services complémentaires proposés par l'IWMF sont accessibles sur notre site Internet, www.iwmf.com. Nos filiales internationales et leurs sites Internet de même que leurs coordonnées sont consultables sur www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

L'IWMF dépend de dons pour poursuivre sa mission et votre soutien sera le bienvenu. Le siège social de la fondation se trouve à 6144 Clark Center, Av., Sarasota, FL 34238, États-Unis. Le siège peut être contacté par téléphone au numéro 941-927-4963, par fax au numéro 941-927-4467 ou par e-mail à l'adresse info@iwmf.com.

Remerciements

L'IWMF remercie vivement Jorge J. Castillo, MD, du Dana-Farber Cancer Institute de Boston, MA, pour sa révision médicale de cette publication.

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 informations présentées ici sont réservées à des fins pédagogiques. Ceci ne remplace pas les conseils médicaux d'un professionnel. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation étroite et sous la direction d'un spécialiste médical professionnel qui possède l'expérience nécessaire du traitement de la MW. Nous déconseillons l'utilisation par un patient de toute information contenue ici sans en référer au spécialiste médical qui le suit.

Copyright The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation

janvier 2021