

La macroglobulinémie de Waldenström

Un guide pour les options de
traitement :

**Corticostéroïdes et
immunomodulateurs**



Introduction

La macroglobulinémie de Waldenström (MW), ou maladie de Waldenström, est un lymphome, c'est-à-dire un cancer du système lymphatique. Ce type de cancer survient dans un type de globule blanc appelé lymphocyte B ou cellule B, qui au dernier stade de maturation, se transforme normalement en plasmocyte qui fabrique des immunoglobulines (également appelées anticorps) afin d'aider l'organisme à lutter contre les infections. Dans la MW, une transformation maligne des cellules B se produit aux derniers stades de maturation et continue de proliférer, formant un clone de cellules identiques, principalement dans la moelle osseuse, mais parfois également au niveau des ganglions lymphatiques et d'autres tissus et organes du système lymphatique. Ces cellules clonales entraînent la surproduction d'une catégorie spécifique d'anticorps appelés IgM.

Observées au microscope, les cellules de la MW présentent à la fois des caractéristiques des lymphocytes B et des plasmocytes, d'où leur désignation de cellules lymphoplasmocytaires. C'est la raison pour laquelle 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, mais elle demeure une maladie très rare (aux États-Unis 1 800 patients seulement sont diagnostiqués chaque année). La MW est généralement indolente (peu évolutive) et peut être gérée comme une maladie chronique pendant plusieurs années.

Du fait de leur prolifération dans la moelle osseuse et d'autres tissus et organes, les cellules lymphoplasmocytaires de la MW peuvent en perturber le fonctionnement. Dans la moelle osseuse, où sont produites les cellules sanguines, les cellules de la MW supplantent les cellules sanguines normales et peuvent entraîner une réduction de la numération de ces cellules sanguines normales. Lorsqu'elles sont présentes dans les ganglions lymphatiques et d'autres organes, les cellules de la MW peuvent provoquer une augmentation de volume de ces structures ainsi que d'autres complications.

La surproduction d'IgM peut également causer un grand nombre des symptômes associés à la maladie. Du fait de leur taille importante, les molécules d'IgM ont tendance à entraîner un épaississement anormal du sang, un syndrome appelé hyperviscosité. Contrairement aux anticorps normaux dont le rôle est de combattre les infections, les IgM produites par les cellules de la MW n'ont aucune utilité. Il arrive parfois que les IgM identifient faussement les tissus de l'organisme comme des corps étrangers et s'y fixent, causant des inflammations et des lésions.

Malgré les avancées remarquables en biochimie, génétique et recherche médicale, la MW reste une maladie à évolution chronique avec des phases de rémission. Plusieurs options de traitement sont disponibles pour le patient MW et une évaluation minutieuse de toutes les options en consultation officielle avec un ou plusieurs médecins compétents est essentielle avant qu'un traitement soit entrepris. Les recommandations de traitement doivent être adaptées à chaque patient en fonction des caractéristiques de sa maladie.

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

Corticostéroïdes et immunomodulateurs

Un guide pour les options de traitement

discuter intelligemment des options de traitement avec votre médecin et pour faire ces choix difficiles plus facilement.

Contrairement à de nombreux cancers dont 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 rechercher des médecins compétents et du temps pour obtenir une seconde opinion, ce qui est toujours considéré comme une bonne idée quand on est dans le doute ou indécis en ce qui concerne le futur plan d'actions. Un répertoire de médecins internationaux, spécialisés dans la MW, est mis à disposition sur le site Web 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 de vie. Ce guide, ainsi que les autres guides de notre série Options de traitement portent 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 :

- **Chimiothérapie** par alkylants comme le chlorambucil, le cyclophosphamide et la bendamustine, ou par analogues nucléosidiques comme la fludarabine et la cladribine ;
- **Corticostéroïdes**, tels que la prednisonne et la dexaméthasone ;
- **Anticorps monoclonaux** comme le rituximab et l'ofatumumab ;
- **Immunomodulateurs** tels que le thalidomide et la lénalidomide ;
- **Inhibiteurs du protéasome** comme le bortézomib et carfilzomib ;
- **Traitements ciblés/inhibiteurs de voies** sur les voies de signalisation des cellules B, notamment l'ibrutinib et l'évérolimus.

Certains de ces médicaments peuvent être utilisés en tant qu'agents uniques (monothérapie). Cependant des combinaisons de médicaments sont bien plus utilisées, comme en témoignent des réponses globales au traitement améliorées, que ce soit pour le traitement initial (de première intention, d'induction ou primaire) ou pour le traitement de sauvetage (après la première rechute).

Le traitement est uniquement requis lorsque les patients atteints de la MW deviennent symptomatiques et il ne doit pas être initié sur la base des résultats des examens sanguins uniquement. Cela concerne non seulement le traitement de première intention, mais également le traitement de sauvetage. Initier un traitement précoce au cours de la maladie chez un patient asymptomatique ne prolonge pas la survie et

Corticostéroïdes et immunomodulateurs

Un guide pour les options de traitement

peut entraîner tout une série d'effets secondaires désagréables, voire même graves ; par conséquent, le traitement est retardé jusqu'à l'apparition de la maladie symptomatique. Certains patients peuvent rester stables et continuer d'être asymptomatiques pendant des années.

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

- Syndrome d'hyperviscosité (épaississement excessif du sang causé par un niveau élevé d'IgM).
- Anémie (faible taux de globules rouges et d'hémoglobine) due à l'infiltration de la moelle osseuse par des cellules de MW. L'anémie est la condition la plus fréquente conduisant au traitement pour la MW. De manière générale, un niveau d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL peut être utilisé pour indiquer le lancement du traitement.
- Une numération plaquettaire inférieure à <100 000 (appelée thrombocytopénie) due à l'infiltration de la moelle osseuse.
- Des symptômes constitutionnels : faiblesse, fatigue, sueurs nocturnes, fièvre ou perte de poids.
- Une cryoglobulinémie symptomatique, une maladie des agglutinines froides et une neuropathie périphérique. L'amyloïdose systémique doit être traitée même lorsqu'elle est asymptomatique. De plus amples informations relatives à ces conditions sont disponibles sur le site Web de l'IWMF, dans la section [Signes et symptômes](#).
- Augmentation symptomatique et progressive des ganglions lymphatiques, du foie ou de la rate.
- Maladie rénale (néphropathie) liée à la MW.
- Des masses de cellules de la MW en dehors de la moelle osseuse (masses extramédullaires) : le traitement peut être initié selon l'emplacement, la taille et le taux de croissance des masses.

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 ou non 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 future transplantation autologue de cellules souches.

Le traitement peut généralement être administré en consultation externe ou au domicile du patient, par voie orale, par injection intramusculaire ou sous-cutanée, ou par traitement intraveineux. Afin d'atténuer les effets secondaires associés, certains traitements exigent la prise de certains médicaments la veille ou le jour du traitement. Le traitement est habituellement administré par cycles de plusieurs semaines ou mois, selon le type de traitement choisi. Il est relativement fréquent d'administrer un cycle de traitement puis d'attendre une semaine ou un mois avant le cycle suivant. Certains traitements ciblés plus récents

Corticostéroïdes et immunomodulateurs

Un guide pour les options de traitement

comme l'ibrutinib se prennent par voie orale en doses régulières journalières ou plusieurs fois par semaine, jusqu'à la survenue d'une rechute ou d'effets toxiques importants.

En dehors des essais cliniques, le choix d'un traitement de sauvetage 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 qui a duré pendant au moins 2 ans ; pour les patients qui avaient des réponses ou une résistance plus courte(s) au traitement de première intention, le traitement de sauvetage 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 Waldenström'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 de 27 centres anti-cancer majeurs à travers le monde. Les recommandations discutées dans ce Guide de traitement sont basées sur les deux ensembles de directives.

Voici une étude des catégories de médicaments connues sous les noms de **corticostéroïdes** et **immunomodulateurs**. Les autres options de traitements pharmacologiques répertoriées ci-dessus sont discutées dans une série de Guides des options de traitement disponibles sur le site Web de l'IWMF, via le lien [Publications téléchargeables](#).

Corticostéroïdes utilisés dans la MW

Les corticostéroïdes sont un groupe d'analogues naturels et synthétiques d'hormones sécrétées par les glandes surrénales. Les corticostéroïdes sont impliqués dans une large variété de processus physiologiques, y compris la réponse au stress, la réponse immunitaire et la régulation de l'inflammation.

Les corticostéroïdes sont rarement utilisés en monothérapie dans le traitement de la MW. Ils sont fréquemment administrés en combinaison avec d'autres traitements ou comme pré-traitements pour prévenir les réactions de type allergique, susceptibles de survenir chez certains patients au cours de l'administration intraveineuse d'anticorps monoclonaux tels que le rituximab. Les stéroïdes seuls ou dans une thérapie de combinaison peuvent être bénéfiques chez des patients qui développent des complications hématologiques associées à la MW, tels que la cryoglobulinémie, la maladie des agglutinines froides, et la thrombocytopénie.

Les effets secondaires sont fréquents et sont proportionnels à la dose et la durée du traitement. Ceux-ci peuvent être des effets excitateurs sur le système nerveux central, comme l'euphorie, la psychose, et

Corticostéroïdes et immunomodulateurs

Un guide pour les options de traitement

l'insomnie, l'ostéoporose induite par les stéroïdes, le glaucome, la cataracte, la fonte musculaire, une sensibilité accrue aux infections et une stimulation de l'appétit accompagnée d'un gain de poids. Malgré les effets secondaires potentiels à long terme d'une thérapie aux stéroïdes, l'utilisation de stéroïdes, en combinaison avec d'autres agents de chimiothérapie pour la MW, est très répandue, compte tenu de la courte durée (habituelle) du traitement, ainsi que de l'action synergique connue avec d'autres médicaments.

Les corticostéroïdes les plus courants utilisés dans le traitement de la MW sont la prednisone, la prednisone et la dexaméthasone. La prednisone et la prednisolone ont la même efficacité. La prednisone est activée par le foie dans la prednisolone. Pour cette raison, et du fait qu'elle est plus facilement absorbée, la prednisolone peut être préférée en cas de maladie du foie. La dexaméthasone est environ 10 fois plus puissante que la prednisone et a une durée d'action généralement plus longue.

Immunomodulateurs (IMiDs) utilisés dans la MW

Les immunomodulateurs (IMiDs) semblent détruire les cellules cancéreuses par quatre mécanismes d'action : ils assèchent les cellules cancéreuses en supprimant leur approvisionnement sanguin ; ils renforcent les propriétés anti-cancéreuses des cellules immunitaires du corps, comme les cellules T et les cellules tueuses naturelles ; ils bloquent certaines des interactions entre les cellules cancéreuses et d'autres cellules dans l'environnement de la moelle osseuse ; et ils semblent détruire directement les cellules cancéreuses par un mécanisme qui n'est pas encore complètement élucidé.

Les immunomodulateurs utilisés dans le traitement du cancer sont basés sur le thalidomide et ses dérivés et tous sont des médicaments oraux.

Thalidomide (Thalomid)

Initialement développé et commercialisé en Europe dans les années 1960 comme sédatif, le thalidomide a été retiré du marché après avoir été utilisé par des femmes enceintes et reconnu responsable de malformations congénitales. On a découvert par la suite qu'il était efficace dans le traitement de la lèpre, et à la fin des années 90 on s'aperçut qu'il montrait une activité significative dans le traitement du myélome multiple.

Le thalidomide est un agent actif dans le traitement de la MW, mais est rarement utilisé. Il améliore l'efficacité du rituximab en combinaison et peut être approprié comme traitement de première intention ou de sauvetage chez les patients atteints de MW ayant une myélosuppression sévère. Il représente également un choix alternatif non toxique pour les cellules souches dans la gestion des patients atteints de MW. On a observé un taux de réponse globale de 70 % avec une survie sans progression de 3 ans, la survie sans progression étant la durée, pendant et après le traitement, pendant laquelle un patient vit avec la maladie sans que celle-ci n'évolue. Les effets secondaires incluent la constipation, la somnolence, et notamment, la neuropathie périphérique. Des doses plus faibles de thalidomide (50 à 100 mg/jour) réduisent le risque de neuropathie.

Lénalidomide (Revlimid)

Le lénalidomide a été développé en 2004 et est principalement utilisé pour le traitement du myélome multiple, du lymphome du manteau et de la myélodysplasie (production inefficace de cellules sanguines).

Dans un essai clinique de phase I/II, l'agent simple lénalidomide a été utilisé à faible dose (à partir de 15 mg) chez 17 patients atteints de MW précédemment traités. À la dose la plus élevée testée, à savoir 20 mg, des toxicités limitant la dose sont apparues ; ainsi, la dose de lénalidomide choisie pour d'autres essais était de 15 mg/jour pendant 21 jours sur 28 jours. Cinquante pour cent des patients ont terminé une année de traitement, et le taux de réponse globale était de 29 %, avec toutes les réponses obtenues au cours des cycles 9 à 12. Un effet de « pic » d'IgM, qui est une augmentation transitoire des IgM, a été observé chez trois patients. Les événements indésirables les plus fréquents au niveau 3 ou supérieur (sévère) étaient une anémie à 14 % et une neutropénie (faible numération de neutrophiles) à 43 %.

La combinaison de lénalidomide (25 mg/jour pendant 21 jours, suivi de 7 jours sans) et de rituximab a été étudiée chez 16 patients MW, dont 12 n'avaient précédemment suivi aucun traitement. Le taux de réponse globale était de 50 %, et un seul cas de neuropathie a été observé. Cependant, de brusques diminutions des hématocrites ont été observées chez 88 % des patients et sont survenues malgré la réduction de lénalidomide à 5 mg/jour. Un « pic » d'IgM a également été observé et a nécessité une plasmaphérèse chez certains patients.

Étant donné le potentiel d'événements indésirables, l'utilisation de lénalidomide est actuellement déconseillée, sauf dans le contexte d'un essai clinique.

Pomalidomide (Actimid ou Pomalyst)

Le pomalidomide a été approuvé en 2013 pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire.

La combinaison de pomalidomide, de dexaméthasone et de rituximab (traitement PDR) a été étudiée chez des patients MW précédemment traités dans le cadre d'un essai clinique de phase I à petite dose croissante. Parmi les 7 patients participants, trois (43 %) ont obtenu une réponse majeure. La durée de réponse moyenne était de 2,1 mois. Trois patients ont dû subir une plasmaphérèse pour un « pic » d'IgM, et le protocole thérapeutique a dû être interrompu. La durée de réponse moyenne était de 15,1 mois. Comme avec le lénalidomide, il est recommandé d'envisager le traitement par pomalidomide dans le contexte d'un essai clinique.

Remerciements

L'IWMF remercie les contributions importantes apportées aux directives de traitement discutées ici et publiées par les Ateliers internationaux sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Workshops on Waldenström's Macroglobulinemia - IWWM) et le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN®). L'IWMF remercie également le

Corticostéroïdes et immunomodulateurs

Un guide pour les options de traitement

Dr Guy Sherwood pour ses contributions au texte de ce document et le Dr Robert Kyle de la Mayo Clinic pour sa relecture.

À propos de l'IWMF

La Fondation internationale sur la macroglobulinémie de Waldenström (International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation - IWMF) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3) aux États-Unis) fondée par des patients, dirigée par des bénévoles et investie d'une mission importante : offrir un soutien et un encouragement mutuels aux membres de la communauté touchés par la maladie de Waldenström et à tous ceux intéressés par la maladie, fournir des informations et des programmes éducationnels en réponse aux préoccupations des patients, et promouvoir et soutenir la recherche nécessaire à l'élaboration de meilleurs traitements et en définitive, à la découverte d'un remède.

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 organisations affiliées, veuillez consulter notre site Internet www.iwmf.com.

L'IWMF compte sur les dons pour poursuivre sa mission, c'est pourquoi votre soutien est très apprécié. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL USA 34238. 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.

Les informations présentées ici sont fournies à titre didactique uniquement et ne peuvent se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en consultation complète et sous les soins d'un médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous décourageons l'utilisation par les patients des informations contenues ici sans le divulguer à leur médecin spécialiste.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Septembre 2016