

La macroglobulinémie de Waldenström

Un guide pour les options de
traitement :

Anticorps monoclonaux



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

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 prednisone 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 peut entraîner tout une série d'effets secondaires désagréables, voire même graves ; par conséquent, le

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

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

Anticorps monoclonaux

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 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 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 de la catégorie de médicaments connue sous le nom d'**anticorps monoclonaux**. 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](#).

Anticorps monoclonaux utilisés dans la MW

Les anticorps monoclonaux représentent une innovation relativement récente dans le traitement du cancer. Un anticorps monoclonal est une molécule produite en laboratoire qui est soigneusement conçue pour se lier à un récepteur spécifique situé à la surface des cellules. Les anticorps monoclonaux se comportent comme les anticorps naturellement produits par votre organisme en réponse de votre système immunitaire aux germes, vaccins et autres envahisseurs. Lorsqu'un anticorps monoclonal se lie à une cellule, il peut rendre la cellule plus « visible » pour le système immunitaire de l'organisme et permet ainsi au système immunitaire de détruire la cellule. Les anticorps monoclonaux peuvent également être combinés avec des particules radioactives, des molécules de chimiothérapie, ou des toxines pour délivrer ces substances tueuses de cellules directement aux cellules cancéreuses, tout en diminuant la détérioration des cellules saines normales qui ne sont pas ciblées par les anticorps monoclonaux.

Les premiers anticorps monoclonaux ont été développés à partir de souris, mais ils avaient une courte durée de vie et n'étaient pas très compatibles avec les systèmes immunitaires humains. Les anticorps

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

monoclonaux utilisés aujourd'hui sont chimériques (une combinaison d'anticorps de souris et humains qui est à environ 65 % humaine), humanisés (une combinaison qui est à 95 % humaine), et entièrement humains. Tous les traitements par anticorps monoclonaux sont du type IgG.

La plupart des anticorps monoclonaux sont administrés par voie intraveineuse. En général, les anticorps monoclonaux entraînent moins d'effets secondaires que les médicaments de chimiothérapie traditionnels car ils ciblent davantage les cellules cancéreuses. Le plus souvent, les effets secondaires les plus fréquents surviennent pendant la perfusion intraveineuse lors de la toute première administration des médicaments, les perfusions suivantes étant habituellement mieux tolérées. Les symptômes de réaction à la perfusion peuvent inclure des maux de tête, de la fièvre, des frissons, des bouffées congestives, des nausées et des vertiges. Les symptômes allergiques plus sévères incluent de l'urticaire, une oppression thoracique, des troubles respiratoires et un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge. Afin de réduire les réactions, une pré-médication standard avec du paracétamol, de l'antihistaminique et parfois un corticostéroïde, est administrée. En cas de réaction notable au cours de la perfusion, le taux d'administration peut être ajusté et il est possible de donner plus de médicaments de pré-médication pour soulager les symptômes.

Rituximab (Rituxan ou Mabthera)

Le rituximab fut le premier anticorps monoclonal approuvé par la FDA et qui servit à traiter un lymphome non-hodgkinien récidivant en 1998. Il est maintenant fréquemment utilisé comme monothérapie, ainsi qu'en traitements combinés et, plus récemment, comme traitement de maintenance pour les traitements de première intention et des cas récidivants ou réfractaires. Le rituximab cible l'antigène de surface CD20 sur les cellules B.

Le rituximab est largement utilisé dans le traitement de la MW et constitue une partie importante du traitement pour de nombreux patients. Deux protocoles pour le rituximab en monothérapie ont été étudiés : le protocole standard, dans lequel une perfusion hebdomadaire de 375 mg/m² est administrée pendant 4 semaines et le protocole prolongé, dans lequel les patients répondants reçoivent 4 perfusions hebdomadaires de plus pendant les semaines 12 à 16. Avec le protocole standard, le taux de réponse globale rapporté était compris entre 30 et 60 %, avec une durée de réponse de 8 à 11 mois chez les patients suivant un traitement de première intention et chez ceux récidivants ou réfractaires. Avec le protocole prolongé, le taux de réponse globale rapporté était compris entre 35 et 45 %, avec une durée de réponse de 16 à 29 mois.

Le rituximab est habituellement bien toléré, même si environ 50 % des patients MW ont une augmentation transitoire des niveaux d'IgM sériques, appelé phénomène de « pic » d'IgM. Ce pic survient le plus souvent au cours des premiers mois du traitement, mais peut persister pendant plusieurs mois. Il n'est pas associé à un risque supérieur d'échec du traitement et les médecins doivent veiller à ne pas interpréter ce pic comme une absence de réponse ou même comme une progression de la maladie. Les patients ayant des niveaux d'IgM sériques élevés de référence (4 000 mg/dL ou plus) peuvent envisager la plasmaphérèse avant le traitement ou le rituximab doit être évité au cours du premier ou des deux premiers cycles jusqu'à diminution des IgM à un niveau plus sûr.

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

L'apparition tardive d'une neutropénie (faible numération des neutrophiles) a été observée avec le rituximab, le plus souvent lorsqu'il était combiné à la chimiothérapie. Le mécanisme sous-jacent n'est pas encore totalement bien élucidé. La réactivation du virus de l'hépatite B a également été observée et le dépistage d'une exposition préalable à l'hépatite B est recommandé. Les porteurs de l'hépatite B doivent être attentivement surveillés afin de détecter les signes et symptômes cliniques et laboratoires d'une infection active au cours de la thérapie et ensuite pendant plusieurs mois.

Le profil génétique du patient peut influencer significativement le taux de réponse au rituximab en monothérapie. Cela implique que le site récepteur Fc sur les cellules immunitaires d'une personne se lie à la molécule de rituximab. On peut imaginer cette liaison comme étant similaire à une clé dans une serrure. Une meilleure correspondance est plus efficace. Les séquences d'acides aminés forment les gènes qui codent ce site Fc et les séquences peuvent varier légèrement d'un individu à un autre. Il a été démontré qu'une partie du site Fc, appelée FcR3a, peut contenir l'acide aminé valine ou phénylalanine en position 158 de sa séquence génétique. Étant donné qu'une personne reçoit un gène de son père et un gène de sa mère, une personne qui a deux acides aminés valines à cette position a une meilleure réponse au rituximab qu'une personne qui a deux phénylalanines. Une personne ayant un acide aminé de chaque a généralement une réponse intermédiaire. La valine semble conférer au rituximab un meilleur site de liaison ou mécanisme de « verrouillage » pour la cellule immunitaire.

En raison du taux de réponse relativement plus faible chez les patients MW ayant des niveaux d'IgM élevés et le risque de pic d'IgM, le rituximab en monothérapie doit être évité chez les patients ayant des niveaux d'IgM élevés, mais doit être envisagé pour les patients MW ayant des troubles secondaires à la MW, tels que la neuropathie, ou chez les patients fragilisés moins susceptibles de tolérer la chimiothérapie. Le rituximab a été combiné avec des agents alkylants, des analogues nucléosidiques, des inhibiteurs du protéasome, et des immunomodulateurs. Par conséquent, virtuellement toutes les thérapies combinées pour la MW incluent du rituximab, ce qui entraîne des taux de réponse plus élevés que pour le rituximab en monothérapie.

Le rôle exact de la thérapie de maintenance avec rituximab dans la MW a été sujet à controverse. Une thérapie de maintenance est un traitement prolongé administré après que le traitement initial (habituellement une combinaison de thérapie rituximab) a produit ses effets et réduit la charge tumorale. L'objectif de la thérapie de maintenance est de prolonger la période de temps avant que la maladie n'évolue et avant qu'un nouveau traitement ne devienne nécessaire. La thérapie de maintenance a fait l'objet de recherches approfondies pour le lymphome indolent fréquent, appelé lymphome folliculaire.

L'utilisation du rituximab de maintenance a été récemment rapportée dans une étude qui examinait les résultats de 248 patients MW naïfs de rituximab qui répondaient à des protocoles contenant du rituximab (parmi eux, 35 % avait reçu une thérapie de maintenance). Le nombre moyen de perfusions sur une période de 2 ans de rituximab de maintenance était de 8. Les réponses se sont améliorées chez 10 % des patients. La survie sans progression et la survie globale étaient prolongées chez les patients avec une thérapie de maintenance. (La survie sans progression est la durée, pendant et après le traitement, pendant laquelle un patient vit avec la maladie sans que celle-ci n'évolue, alors que la survie globale est la durée de survie d'un patient après le diagnostic.) Un nombre accru d'infections a été observé, ainsi que l'épuisement des IgA et IgG. Un essai clinique randomisé prospectif visant à clarifier le rôle du rituximab en tant que thérapie de maintenance chez les patients MW est actuellement en cours en

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

Allemagne. Il évalue l'impact de 2 années de thérapie de maintenance par rituximab par rapport à l'observation seule après le traitement initial avec du rituximab et de la bendamustine.

La thérapie de maintenance par rituximab est envisagée comme une option chez les patients MW, même si d'autres études sont nécessaires pour établir la dose optimale, le protocole et la durée de la maintenance. Le protocole de dosage du rituximab de maintenance type pour la MW consiste, jusqu'à présent, en une seule perfusion tous les 3 mois pendant 2 ans.

Ofatumumab (Arzerra)

L'ofatumumab est un anticorps monoclonal entièrement humain qui cible une région différente sur l'antigène de surface CD20, par rapport au rituximab, et qui est plus puissant dans les cellules exprimant des niveaux faibles de CD20.

Deux études ont porté sur le rôle de l'ofatumumab chez les patients MW, y compris chez ceux intolérants au rituximab. Ces études ont démontré que l'ofatumumab peut être parfaitement administré comme monothérapie ou en combinaison, même si des réactions à la perfusion similaires à celles du rituximab sont survenues. Une dose-test d'ofatumumab avec la pré-médication appropriée doit être envisagée chez les patients intolérants au rituximab. Il existe un risque de pic d'IgM avec l'ofatumumab, et des précautions similaires à celles appliquées pour le rituximab doivent être envisagées chez les patients ayant montré une hyperviscosité évidente ou ayant des niveaux d'IgM considérablement élevés.

Alemtuzumab (Campath)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé qui cible le CD52 sur les cellules B et les mastocytes. Dans un essai clinique de phase II multicentrique, l'activité de l'alemtuzumab a été examinée chez 28 patients ayant une WM ou un LLP (lymphome lymphoplasmocytaire) symptomatique, dont 23 étaient précédemment traités. Le taux de réponse globale était de 76 %, avec des réponses majeures chez 32 % et une durée moyenne d'évolution de 14,5 mois. Les complications hématologiques et infectieuses, dont la réactivation du cytomégalovirus, étaient plus fréquentes chez les patients précédemment traités et étaient associées à 3 décès. Un suivi sur le long terme a révélé l'apparition tardive d'une thrombocytopénie auto-immune chez 4 patients, dont un est décédé.

Les protocoles de traitement varient, même si le dosage est habituellement plus fréquent qu'avec le rituximab, et une forme sous-cutanée d'alemtuzumab est disponible.

L'alemtuzumab est rarement utilisé dans le traitement de la MW, même s'il constitue une option pour le traitement de sauvetage.

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 Waldenstrom's Macroglobulinemia - IWWM) et le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN®). L'IWMF remercie également le

Anticorps monoclonaux

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