

La macroglobulinémie de Waldenström

Un guide pour les options de
traitement :

Inhibiteurs du protéasome



Introduction

La macroglobulinémie de Waldenström (MW), ou maladie de Waldenström, est un lymphome, c'est-à-dire un cancer du système lymphatique. 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

Inhibiteurs du protéasome

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

Inhibiteurs du protéasome

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 thrombocytopenie) 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

Inhibiteurs du protéasome

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'**inhibiteurs du protéasome**. 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](#).

Inhibiteurs du protéasome utilisés dans la MW

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

Envisagez le protéasome comme étant l'évacuation des déchets de la cellule. Une interruption de ce processus normal par un inhibiteur du protéasome entraîne l'accumulation des protéines « déchets » inutiles ou endommagées et « l'obstruction » de la cellule, jusqu'au point d'interférer avec la reproduction cellulaire et d'autres fonctions et d'entraîner la mort de cellules. Des études ont montré que

Inhibiteurs du protéasome

Un guide pour les options de traitement

les cellules cancéreuses ayant tendance à accumuler des protéines plus rapidement, elles sont plus sensibles à l'action des inhibiteurs du protéasome que les cellules normales.

Bortézomib (Velcade)

Le bortézomib (Velcade) fut le premier inhibiteur du protéasome, développé en 1995 et approuvé par la FDA en 2003 pour le traitement du myélome multiple réfractaire. Depuis, il a été approuvé pour le lymphome du manteau récidivant et comme traitement de première intention pour le myélome multiple.

Les groupes d'essais cliniques sur la Macroglobulinémie de Waldenström ont étudié le bortézomib, le dexaméthasone et le rituximab (abrégé par BDR) par voie intraveineuse chez 23 patients précédemment non traités, avec l'administration de bortézomib à 1,3 mg/m² et de dexaméthasone à 40 mg par voie intraveineuse deux fois par semaine les jours 1, 4, 8, 11, et de rituximab à 375 mg/m² le jour 11 pendant 4 cycles comme traitement de première intention et pendant 4 cycles supplémentaires après 3 mois comme traitement de maintenance. Le taux de réponse globale et le taux de réponse majeure étaient respectivement de 96 % et 83 %. Soixante pour cent des patients ont arrêté le traitement après 4 cycles en raison d'une neuropathie périphérique liée au traitement. La survie sans progression moyenne était de 66 mois, la survie sans progression étant la durée, pendant et après le traitement, pendant laquelle un patient vit avec la maladie sans que celle-ci ne s'aggrave.

Le traitement avec du bortézomib par voie intraveineuse une fois par semaine a également été étudié, avec des patients recevant 1,6 mg/m² les jours 1, 8, et 15 pendant 6 cycles, et du rituximab à 375 mg/m² à chaque cycle pendant 4 cycles. Quatre-vingt pour cent des patients ont obtenu une réponse, dont 65 % avec des réponses majeures. Aucune neuropathie liée à un traitement de niveau 3-4 (sévère) n'a été rapportée, mais une neutropénie de niveau 3-4 (faible numération de neutrophiles) a été observée chez 12 % des patients. Parmi les patients précédemment traités avec ce protocole, le taux de réponse globale était de 85 %, avec un taux de réponse majeure de 51 %. Une neutropénie de niveau 3 s'est développée chez 16 % et une neuropathie de niveau 3 est survenue chez 5 % des patients.

Une autre étude du traitement de première intention auprès de 59 patients MW utilisait le bortézomib par voie intraveineuse uniquement (1,3 mg/m² les jours 1, 4, 8 et 11) au cours du premier cycle afin d'éviter un « pic » d'IgM, qui est une augmentation transitoire des IgM ayant été observée suite à certains traitements, en particulier ceux incluant du rituximab. Ce traitement était suivi par quatre cycles de bortézomib hebdomadaire (1,6 mg/m² pendant 4 semaines) avec du rituximab et du dexaméthasone pendant les cycles 2 et 5. Une neuropathie périphérique a été observée chez 46 % des patients, mais seuls 8 % ont interrompu le traitement en raison d'une neuropathie.

Pour les patients intolérants au rituximab, la combinaison de bortézomib et de dexaméthasone peut être une option alternative. Le bortézomib est particulièrement utile pour réduire rapidement les niveaux d'IgM sériques et est recommandé pour les patients atteints de cryoglobulinémie symptomatique, de maladie des agglutinines froides symptomatique, d'amyloïdose et d'insuffisance rénale. Les réponses au traitement sont rapides, avec des réponses partielles survenant à une moyenne de 1,4 mois dans une étude. Un autre avantage du bortézomib est qu'il n'est pas toxique pour les cellules souches hématopoïétiques et donc il peut être utilisé comme traitement pour les patients envisageant une future transplantation autologue de cellules souches. Un suivi à long terme des patients atteints de myélome multiple ne suggère pas non plus un risque de tumeurs malignes secondaires.

Inhibiteurs du protéasome

Un guide pour les options de traitement

La toxicité nerveuse étant une préoccupation majeure avec le traitement par bortézomib, un dosage hebdomadaire et une administration sous-cutanée (comme observés chez les patients atteints de myélome multiple) réduisent le taux et la sévérité de la neuropathie, et ces options continuent d'être étudiées dans le cadre d'essais cliniques randomisés. Dans les cas où une réduction urgente du niveau d'IgM est nécessaire, il est possible de commencer par administrer du bortézomib à une dose de deux fois par semaine pendant un ou deux cycles, puis de passer à une fois par semaine ou au dosage sous-cutané afin de réduire le risque de neurotoxicité.

Le traitement par bortézomib est associé à un taux élevé d'herpès zoster (zona) et le traitement prophylactique avec un antiviral est fortement recommandé au cours du traitement.

Carfilzomib (Kyprolis)

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome de seconde génération associé à un risque plus faible de toxicité nerveuse chez les patients atteints de myélome multiple. Il a été évalué en combinaison avec le rituximab et le dexaméthasone (CaRD), principalement chez les patients MW précédemment non traités, dans un protocole de dosage les jours 1, 2, 8 et 9 et dans le traitement de maintenance les jours 1 et 2 toutes les 8 semaines pendant 8 cycles (réduit à partir du dosage type pour le myélome). Le taux de réponse globale était de 87 %, et aucune neuropathie de niveau 3 ou supérieur n'a été observée.

Une toxicité cardiaque a été rapportée chez 3 à 4 % de patients atteints de myélome multiple et pouvait représenter un problème chez les patients MW âgés ayant des affections cardiaques pré-existantes. D'autres questions encore en suspens incluent la dose optimale et le protocole optimal d'administration.

Le carfilzomib est accessible aux États-Unis pour une utilisation non indiquée sur l'étiquette pour la MW ; cependant, il n'est actuellement pas disponible pour la MW dans de nombreux autres pays.

Comme avec le bortézomib, un traitement prophylactique avec un antiviral est fortement recommandé pendant le traitement par carfilzomib pour éviter la survenue d'un zona. Un traitement à base de carfilzomib peut rapidement épuiser les niveaux d'IgA et IgG, et il convient de surveiller attentivement les taux sériques en série de ces anticorps.

Ixazomib (Ninlaro)

Il s'agit d'un inhibiteur du protéasome plus récent administré oralement et qui a été approuvé pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire. L'ixazomib combiné au dexaméthasone et au rituximab (protocole IDR) est actuellement évalué dans un essai clinique pour les patients MW précédemment non traités.

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

Inhibiteurs du protéasome

Un guide pour les options de traitement

Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia - IWMF) et le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN®). L'IWMF remercie également le 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 34238 USA. 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