

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. Les cellules de la MW peuvent provoquer une augmentation du volume des ganglions lymphatiques, de la rate et d'autres organes 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.

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.

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

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 et la durée de vie. Ce guide, ainsi que les autres guides de notre série Options de traitement, porte sur les traitements médicamenteux utilisés pour contrôler la maladie. Il n'existe pas de traitement standard unique pour traiter la MW, mais un grand nombre d'options de traitement sont disponibles pour les patients atteints de MW, telles que :

- **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** tels que le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab ;
- **Immunomodulateurs** tels que le thalidomide et la lénalidomide ;
- **Inhibiteurs du protéasome** tels que le bortézomib, le carfilzomib et l'ixazomib ;
- **Traitements ciblés/inhibiteurs de voies** sur les voies de signalisation des cellules B, notamment l'ibrutinib, l'évérolimus, l'acalabrutinib, le zanubrutinib et le vénétoclax.

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 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

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

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 ou une neuropathie périphérique sévère. 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 l'agressivité de la maladie, l'âge, les comorbidités (autres états de santé chroniques), l'état de santé général, ainsi que la possibilité pour le patient d'avoir une transplantation autologue de cellules souches.

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. Certains traitements ciblés plus récents 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

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN[®]), une alliance à but non lucratif de plusieurs des principaux centres anti-cancer à travers le monde. Les recommandations discutées dans ce Guide de traitement sont basées sur les deux ensembles de directives.

Voici une étude 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 et vidéos](#).

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 bactéries, virus, 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 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, bien que certains soient maintenant administrés par voie sous-cutanée (sous la peau). 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 prescrit en utilisation hors indication dans la MW et il est maintenant fréquemment utilisé comme monothérapie, ainsi qu'en traitements combinés et 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.

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.

La FDA a récemment approuvé l'administration sous-cutanée du rituximab pour plusieurs leucémies ; il peut également être prescrit en utilisation hors indication pour la MW. La formulation sous-cutanée est appelée Rituxan Hycela et est administrée par injection de 5 à 7 minutes au lieu de plusieurs heures habituellement nécessaires pour la perfusion par voie intraveineuse. L'approbation stipule que l'option par voie sous-cutanée peut être utilisée uniquement lorsque les patients ont déjà reçu au moins un traitement de rituximab par voie intraveineuse. Dans les essais cliniques, l'efficacité de la formulation sous-cutanée était équivalente à celle du rituximab par voie intraveineuse, et les effets secondaires les plus fréquents d'une administration par voie sous-cutanée incluaient des nausées, infections et neutropénies (faible numération des neutrophiles).

Environ 40 à 50 % des patients atteints de la MW et traités par rituximab ont eu une augmentation transitoire des niveaux d'IgM sériques, appelée 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 une hyperviscosité symptomatique doivent subir une 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.

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.

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 peut être envisagé pour les patients MW ayant des troubles secondaires à la

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

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, des immunomodulateurs et des traitements ciblés des voies. Il fait partie de presque tous les protocoles pour la MW initiale et récidivante/réfractaire.

Des médicaments biosimilaires au rituximab ont été approuvés en Europe et aux États-Unis. Un biosimilaire est un produit biologique très similaire et sans différence cliniquement significative d'un produit de référence approuvé existant. Étant donné que les protections par brevet expirent pour le rituximab et les médicaments similaires, des biosimilaires sont développés pour fournir davantage d'options de traitement, améliorer l'accès aux médicaments et potentiellement réduire les coûts des soins de santé grâce à la concurrence. Des exemples de noms commerciaux pour les biosimilaires du rituximab incluent Rixathon et Truxima et doivent être considérés comme des produits équivalents.

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. Le protocole de dosage du rituximab de maintenance type pour la MW consiste en une seule perfusion tous les 3 mois pendant 2 ans, bien que d'autres schémas de dosage ont été utilisés.

Une hypothèse majeure pour l'utilisation 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, mais ne montre aucun signe ou symptôme de l'évolution de la maladie, 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 la diminution 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 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.

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.

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

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.

Obinutuzumab (Gazyva)

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal humanisé approuvé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome folliculaire. Il est prétendument meilleur dans l'activation de la voie du complément pour détruire les cellules B exprimant le CD20 et il a été testé dans des essais cliniques qui incluaient des patients atteints de la MW.

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 professeur Robert A. Kyle, pour l'expertise qu'il a bien voulu apporter au présent document.

Anticorps monoclonaux

Un guide pour les options de traitement

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. 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 éducatif uniquement. Elles ne peuvent remplacer l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en accord complet et sous la surveillance d'un médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser des informations contenues dans le présent document sans en parler au préalable à leur médecin spécialiste.

Copyright The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation Septembre 2016, mise à jour en janvier 2019