

## **Recommandations de traitement pour la Maladie de Waldenström**

### **Introduction**

C'est lors du deuxième atelier international sur la MW (IWMW-2) qu'ont été fournis des critères pour le diagnostic clinico-pathologique de la MW, ainsi que des indications pour l'initiation de la thérapie chez les patients atteints de MW. *(ces ateliers sont des rencontres d'hématologues spécialistes de la MW qui confrontent leurs expériences pour définir les meilleurs traitements adaptés à chaque type de patient.)*

Les panels de consensus de l'IWMW ont depuis fourni des recommandations de traitement mises à jour en 2008 (IWMW-4), en 2012 (IWMW-7) et en 2014 (IWMW-8).

La combinaison d'un anticorps monoclonal anti-CD20 avec la chimiothérapie reste un traitement recommandé dans la plupart des patients atteints de MW. *(on voit donc ici la succession des ateliers qui au fil des années permettent de mieux définir les modalités de traitement en prenant également en compte les nouveaux médicaments.)*

Le choix de la chimio-immunothérapie optimale dépendra

- des comorbidités du patient, *(comorbidité désigne d'autres maladies du patient indépendantes de la MW),*
- de la prise en compte des toxicités à court et à long terme, *(en particulier effets secondaires),*
- de la nécessité d'un contrôle rapide de la maladie, *(cad quand il y a des symptômes apparents graves et qui doivent être rapidement contrôlés),*
- de la candidature à une future greffe de cellules souches autologues. *(autologue signifie « de ses propres cellules souches de la moelle osseuse »).*

Malgré une hétérogénéité considérable en biologie et en évolution clinique, de nombreuses hémopathies impliquant des cellules B matures sont très sensibles aux inhibiteurs de la kinase qui perturbent la signalisation du BCR *(BCR est un récepteur à la surface du lymphocyte B dont l'activation permet la survie et la prolifération des cellules tumorales, d'où l'idée d'inhiber ce récepteur pour permettre l'élimination de cette cellule).* Ainsi, l'inhibition de la signalisation BCR apparaît comme un nouveau modèle de traitement pour les patients MW. *(En clair : parmi les globules blancs, il y a les lymphocytes B ; certains d'entre eux sont devenus anormaux et source de la maladie. Heureusement ils ont acquis en même temps certaines particularités dans leur fonctionnement interne que l'on exploite pour provoquer leur destruction.)*

### **Indications de traitement**

Plusieurs patients avec un diagnostic de MW peuvent ne pas avoir besoin de traitement immédiat.

En effet les critères de déclenchement d'un traitement comprennent les complications liées aux IgM et/ou les cytopénies *(déficit quantitatif de certains types de cellules sanguines : globules rouges, blancs, plaquettes),* les symptômes constitutionnels *(symptômes généraux comme de la fièvre ou une perte de poids)* et des atteintes multiples en dehors de la moelle osseuse *(gonflement de ganglions lymphatiques, du foie, de la rate...).*

Pour les patients qui ne répondent pas à ces critères et chez qui seules les données de laboratoire peuvent indiquer un développement possible d'une maladie évolutive. Il peut s'agir d'une diminution mineure du taux d'hémoglobine avec une anémie asymptomatique *(sans symptôme apparent),* d'une petite augmentation des IgM ou d'une apparition sans retentissement pour le patient de lymphadénopathies *(gonflement des ganglions lymphatiques)* ou de splénomégalie *(gonflement de la rate)*. Dans ce cas seule une observation étroite est recommandée.

Quant à la plasmaphérèse elle doit toujours être utilisée et cela sans délai pour les patients présentant une hyperviscosité symptomatique. *(sang devenu trop visqueux à cause des IgM avec par exemple des complications neurologiques)*

La plasmaphérèse seule n'est pas un traitement efficace de la maladie et doit être suivie d'un traitement cytoréducteur à action rapide. *(cad soigner les effets en éliminant les IgM par filtrage du sang ne suffit pas, il faut soigner la cause pour éviter que les IgM ne soient de nouveau produits en tuant les cellules qui les produisent).*

## **Stratégies de traitement**

### **Rituximab :**

- Le Rituximab peut être envisagé seul pour les patients MW avec des troubles immunologiques secondaires à MW, comme la neuropathie anti-MAG ou chez les patients fragiles moins susceptibles de tolérer la chimiothérapie.
- Le Rituximab doit être évité chez les patients dont le taux d'IgM est élevé en raison d'une montée brutale des IgM lors du traitement [*effet « flare »*] et de la génération d'une hyperviscosité symptomatique.
- Le Rituximab en combinaison : Puisque le Rituximab est un agent actif et non myélosuppresseur (*appauvrissement de la moelle osseuse en cellules productrices de cellules sanguines*), sa combinaison avec divers agents chimiothérapeutiques a été largement explorée dans la MW. (*cad on mixe un anticorps monoclonal intelligent avec des drogues chimiques plus brutales pour avoir un effet maximum*)  
La combinaison de l'anticorps monoclonal anti-CD20 et de la chimiothérapie est considérée comme une norme de soins chez les patients traités en première intention (*cad encore jamais traité*).  
Le choix de la chimiothérapie dépend des comorbidités, du contrôle rapide nécessaire de la maladie et du phénotype de la maladie (*une recherche de certains gènes dans l'ADN des cellules tumorales permet de prévoir si le médicament sera a priori efficace ou non pour son cas particulier*).
  - a. Les combinaisons de chimiothérapie avec le Rituximab (R) et la cyclophosphamide/dexaméthasone (DRC) ou la bendamustine (Benda-R) ou le bortézomib/dexaméthasone (BDR) fournissent des réponses durables et sont bien indiquées chez la plupart des patients.
  - b. DRC est un choix de traitement actif et sûr en première ligne pour la MW avec une toxicité gérable, même pour les patients fragiles et peut être envisagé pour le traitement en première ligne.
  - c. Les combinaisons à base de fludarabine peuvent être envisagées chez les patients en bonne santé ayant une MW en rechute/réfractaire qui ont échoué à d'autres traitements moins toxiques. Chez les jeunes patients qui sont éligibles à l'ASCT (*greffe de cellules souches autologues*), les cellules souches doivent être prélevées avant l'administration de fludarabine.
  - d. Benda-R est efficace dans le traitement en première ligne ainsi que pour les patients MW déjà précédemment traités. Le traitement est bien toléré même chez les patients âgés avec des épisodes limités de myélosuppression (*appauvrissement de la moelle osseuse*) et d'infections par rapport aux schémas à base d'analogues puriques (*exemple : Fludarabine*). Chez les patients âgés, comme chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose de bendamustine doit être diminuée.

### **Bortezomib :**

Le traitement primaire par le bortezomib est recommandé chez les patients présentant des taux élevés d'IgM, avec une hyperviscosité symptomatique, une cryoglobulinémie (*des immunoglobulines qui précipitent avec température inférieure à 37° entraînant des taches rouge, un syndrome de Raynaud...*), une maladie des agglutinines froides (*anémie hémolytique auto-immune*), une amylose (*dépôts de protéines insolubles dans les tissus, les reins par exemple*), une insuffisance rénale, ou chez les jeunes patients chez lesquels il est souhaitable d'éviter des thérapies avec agents alkylants ou analogues de nucléosides.

Le bortezomib devrait idéalement être administré une fois par semaine et si possible par voie sous-cutanée ; cependant, en cas de réduction urgente nécessaire du taux d'IgM, le bortezomib peut être administré à la dose de deux fois par semaine pendant un ou deux cycles et ensuite ramené à une fois par semaine pour réduire le risque de neurotoxicité.

### **Carfilzomib :**

La thérapie à base de carfilzomib représente pour la MW une option émergente de diminution de la neuropathie grâce au traitement à base d'inhibiteurs du protéasome (*Le protéasome est le "sanibroyeur cellulaire" dont la finalité est de recycler les protéines inutiles contenues dans le cytoplasme des cellules. Il permet l'élimination des déchets protéiques. Si on bloque le protéasome de cellules malsaines, les protéines anormales s'accumulent et la cellule meurt*). La toxicité cardiaque a été rapportée chez 3 à 4% des patients avec MM (*Myélome multiple*) et pourrait être un problème particulièrement chez les patients MW âgés avec des problèmes cardiaques préexistants. D'autres questions ouvertes concernent la dose optimale de carfilzomib et le rythme optimal d'administration.

### Rituximab en thérapie d'entretien ? :

Rituximab en thérapie d'entretien est une option chez les patients MW.

Cette préconisation est issue des avantages observés dans d'autres lymphomes indolents, ainsi que des conclusions d'une étude rétrospective de résultats. Toutefois sont encore nécessaires des données de confirmation de cette conjecture, ainsi que des études visant à traiter la dose optimale, le rythme et la durée de l'entretien avec le Rituximab.

### Autre médicaments nouveaux :

Les agents immunomodulateurs (Lenalidomide, Pomalidomide) et les inhibiteurs m-TOR (*enzyme de régulation de la prolifération cellulaire*) (Everolimus) ne doivent être envisagés que dans le cadre d'un essai clinique jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles.

### Ibrutinib :

L'Ibrutinib est un inhibiteur de la BTK (*La tyrosine-protéine kinase BTK est une enzyme qui joue un rôle important dans le développement des lymphocytes B. L'objectif est de bloquer celles des cellules malignes*).

L'approbation de l'Ibrutinib aux Etats-Unis et en Europe représente une nouvelle et efficace option de traitement pour les patients en première ligne ou en rechute.

L'Ibrutinib est un inhibiteur de la BTK efficace chez les patients atteints de LLC à haut risque et chez les patients atteints de Lymphome à cellules de manteau. Il existe une forte raison d'utiliser ce médicament chez les patients MW, étant donné que la BTK est activée par le gène MYD88 muté et augmente la survie des cellules MW par activation du NF-kB.

L'efficacité de ce médicament peut également dépendre des mutations du gène CXCR4, avec un taux de réponse plus faible et un retard de réponse chez les patients mutés, cela amenant à la question de savoir si le traitement doit être différencié en fonction de la mutation CXCR4.

Ibrutinib est donc une option de traitement pour les patients symptomatiques MW.

Cependant continue à faire l'objet de recherches, l'utilisation optimale du traitement par Ibrutinib (c.-à-d. en première ligne ou en rechute) et l'utilisation comme un médicament unique ou en combinaison avec d'autres (c'est-à-dire Rituximab ou autres anticorps anti-CD20, inhibiteurs de protéasome comme le bortezomib ou le carfilzomib ou autres médicaments).

### Greffe de cellules souches :

La greffe de cellules souches devrait être envisagée dans certains cas de MW, mais elle devrait tenir compte des nombreuses options de traitement disponibles et devrait de préférence être proposée dans le contexte d'essais cliniques.

### Synthèse

De nombreuses options sont disponibles en première ligne :

- des anticorps monoclonaux anti-CD20 combinés avec la chimiothérapie
- des anticorps monoclonaux anti-CD20 combinés avec des inhibiteurs de protéasome.

Le but des traitements en première ligne est d'atteindre un taux de réponse élevé avec une PFS prolongée (*Après traitement, durée de stabilité sans retour et progression de la maladie*).

### Des essais cliniques encore nécessaires :

- Des essais cliniques sont nécessaires pour évaluer des combinaisons sans chimiothérapie avec de nouveaux médicaments seuls ou en combinaison avec des anticorps anti-CD20.
- Ibrutinib est approuvé en première ligne.  
Des essais en première ligne avec l'Ibrutinib et d'autres inhibiteurs de BCR sont nécessaires pour évaluer l'efficacité et la tolérance de ces drogues chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.
- En cas de rechute/réfractaire, il faut effectuer une recherche sur les inhibiteurs de BCR en même temps que sur les composants anciens et nouveaux du patient.  
La combinaison avec des inhibiteurs de protéasome serait intéressante pour surmonter la résistance et interférer avec les deux voies clés qui sont affectées par la mutation MYD88.
- L'Obinutuzumab avec son efficacité démontrée dans la LLC et aussi maintenant dans le lymphome folliculaire sera intéressant en tant que partenaire de combinaison avec des médicaments pour la MW.
- L'utilisation d'antagonistes du CXCR4 tels que Plerixafor ou Ulucuplomab peut également offrir une opportunité d'étendre l'activité de thérapeutique impactée par la mutation CXCR4 chez certains patients MW.

**La participation des patients dans les essais cliniques est fortement souhaitée et encouragée par les spécialistes de la MW**