

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Qu'est-ce que la macroglobulinémie de Waldenström ?

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 une catégorie de globule blanc appelé lymphocyte B ou cellule B, qui, au dernier stade de maturation, se transforme normalement en plasmocyte dont le rôle est de fabriquer des immunoglobulines (anticorps) afin d'aider l'organisme à lutter contre les infections. Dans les cas de MW, une transformation maligne des cellules B se produit aux derniers stades de maturation. Elles continuent de proliférer en clones 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 (LNH). La MW représente près de 95 % des cas de LNH, mais elle demeure une maladie très rare. Aux États-Unis, 1 500 patients seulement sont diagnostiqués chaque année. La MW est généralement indolente (peu évolutive) et peut être gérée comme une maladie chronique pendant plusieurs années. Toutefois, il s'agit d'une maladie pour le moment incurable.

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 grande taille, les anticorps 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.

La macroglobulinémie de Waldenström doit son nom au médecin suédois Jan Gösta Waldenström (1906-1996), qui, en 1944, a identifié chez deux patients une maladie rare caractérisée par l'épaississement du sérum sanguin, des saignements de la bouche, du nez et des vaisseaux sanguins de la rétine, une faible numération de globules rouges et de plaquettes, une vitesse de sédimentation érythrocytaire élevée, ainsi qu'une atteinte des ganglions lymphatiques. Des biopsies de la moelle osseuse révélaient un excès de cellules lymphoïdes, tandis que les radiographies osseuses normales excluaient le diagnostic de myélome multiple. On pouvait par ailleurs observer chez les deux patients la présence notoire d'une protéine sanguine inconnue présentant une masse moléculaire extrêmement élevée, une « macro » globuline. Cette globuline est aujourd'hui connue comme étant l'anticorps IgM.

Causes et facteurs de risque

Aucune cause certaine de la MW n'est connue. Comme pour la plupart des cancers, il est probable que plusieurs facteurs de risque interviennent, impliquant des facteurs génétiques prédisposants et d'autres dus à une exposition environnementale ou professionnelle au cours de la vie.

Plusieurs facteurs de risque connus augmentent l'incidence de la MW, notamment :

- **Sexe masculin** : l'incidence de la MW est nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes.
- **Âge** : l'âge médian du diagnostic est de 65 ans environ, même si certains cas ont été signalés chez des patients de 18 ans. L'incidence annuelle augmente considérablement avec l'âge.
- **Population blanche** : l'incidence est plus élevée au sein de la population blanche que parmi la population noire. Il n'existe toutefois aucune donnée fiable concernant d'autres types de populations.
- **Gammopathie IgM monoclonale de signification indéterminée (GMSI IgM)** : fait référence à une condition dans laquelle la présence d'une IgM monoclonale a été détectée au moyen de tests sanguins, mais sans signes de malignité. Dans une étude à long terme de la GMSI IgM, l'incidence de la progression en MW et d'autres malignités des cellules B était de 10 % à 5 ans, de 18 % à 10 ans et de 24 % à 15 ans, soit un taux de progression annuel de 1,5 % environ.

Plusieurs études mettent en évidence l'existence d'une susceptibilité familiale, puisque près de 20 % des patients ont des parents atteints de MW et d'autres malignités des cellules B.

Certaines études révèlent également l'incidence de facteurs environnementaux tels que l'exposition aux rayonnements, l'exposition à l'Agent Orange et l'exposition professionnelle au cuir, au caoutchouc, aux peintures, aux teintures et aux solvants, à l'instar de certaines maladies auto-immunes et de certains virus comme l'hépatite C. En revanche, aucun de ces facteurs environnementaux n'a été systématiquement associé à un accroissement du risque.

Pronostic

Il n'existe aucun traitement pour guérir la MW. Dans la plupart des cas, la maladie est toutefois peu évolutive et peut être efficacement gérée à l'aide de traitements adaptés.

Une grande partie de la documentation publiée par le passé sur la MW fait état d'un taux de survie de 5 à 7 ans après le diagnostic, un chiffre encore parfois repris aujourd'hui. Les patients doivent savoir que ce chiffre est basé sur des études réalisées avant l'utilisation généralisée de traitements récents, en particulier l'administration d'anticorps monoclonaux et d'inhibiteurs de protéasome. Selon des chercheurs de renom sur la MW, le taux de survie est bien plus élevé aujourd'hui étant donné l'amélioration rapide des traitements proposés aux patients.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Signes et symptômes de la maladie

La MW étant une maladie peu évolutive, il est possible qu'aucun signe ou symptôme n'apparaisse pendant plusieurs années avant et même après que le diagnostic a été posé. Comme il n'existe actuellement aucun traitement définitif pour guérir la MW ou en interrompre la progression, les patients qui ne présentent aucun symptôme, ou qui manifestent des symptômes bénins, doivent être placés en observation passive, c'est-à-dire être régulièrement suivis par un hémato-oncologue sans qu'aucun traitement ne soit mis en place, mais dans le but de surveiller toute évolution de la maladie.

Lors de l'apparition de signes ou de symptômes, il se peut qu'il n'y ait aucune corrélation entre le niveau d'IgM monoclonales et/ou d'infiltration dans la moelle osseuse et la sévérité des symptômes. Les patients ayant des résultats d'analyses similaires peuvent manifester des symptômes de nature et de sévérité sensiblement différentes.

Voici les syndromes, ainsi que les signes et symptômes types, susceptibles de survenir chez les patients atteints de la MW. La nécessité d'un traitement sera déterminée en fonction de leur degré de sévérité. Il est important de préciser que plusieurs de ces signes et symptômes sont également associés à d'autres syndromes et que la MW n'en sera donc pas nécessairement l'unique cause.

Anémie : diminution de la production de globules rouges, qui transportent l'oxygène des poumons jusqu'aux tissus. Même si l'anémie peut avoir des causes multiples, il s'agit de la manifestation la plus courante de l'infiltration de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse, et l'apparition des symptômes associés déclenche souvent le processus débouchant sur un diagnostic de la MW. Ces symptômes comprennent la pâleur, la faiblesse, la fatigue, des vertiges, des palpitations cardiaques et l'essoufflement.

Lymphadénopathie, splénomégalie et hépatomégalie : augmentation du volume des ganglions lymphatiques, de la rate et du foie, respectivement. À moins d'une hausse considérable du volume, celle-ci est souvent peu notable.

Hyperviscosité : épaissement du sang causé, dans le cas de la MW, par un niveau élevé d'IgM. Les signes et symptômes d'hyperviscosité comprennent un saignement chronique du nez, des gencives et moins souvent du tractus gastro-intestinal, ainsi que des maux de tête, des bourdonnements dans les oreilles, des vertiges, une perte de coordination ou d'équilibre, des troubles de l'audition, des troubles de la vision, l'apparition de veines distendues et botuliformes dans la rétine et le gonflement du disque optique à l'arrière de l'œil. Dans de graves cas, une insuffisance cardiaque, la somnolence, un état de stupeur et le coma peuvent survenir. Des symptômes d'hyperviscosité se produisent le plus souvent à des concentrations d'IgM supérieures à 4 000 mg/dL. Cependant, de telles concentrations ne sont pas nécessairement associées à de l'hyperviscosité, car la quantité d'IgM responsables des symptômes d'hyperviscosité varie considérablement d'un individu à un autre.

Symptômes constitutionnels (également appelés symptômes B) : il s'agit par exemple des fièvres récurrentes, des sueurs nocturnes, de la perte de poids et de la fatigue.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Neuropathie périphérique : caractérisée par des engourdissements, des picotements, des sensations de brûlure ou des fourmillements qui se manifestent généralement en premier lieu dans les pieds. Ces sensations sont habituellement symétriques, c'est-à-dire qu'elles affectent les deux pieds de manière égale puis progressent lentement vers les genoux jusqu'aux bras et aux mains. Une sensation de faiblesse dans les jambes et les bras peut apparaître. On observe une neuropathie périphérique chez environ 25 % des patients atteints de la MW. L'IgM monoclonale cible en effet certains composants spécifiques des nerfs et agit donc sur la conduction nerveuse. La neuropathie périphérique peut aussi être causée par certains traitements contenant du bortézomib, de la thalidomide ou d'autres agents neurotoxiques.

Maladie des agglutinines froides : caractérisée par la présence d'une concentration élevée d'anticorps circulants dirigés contre les globules rouges. L'anticorps se lie habituellement aux globules lorsque le patient présente une température corporelle basse et peut provoquer une anémie hémolytique (destruction des globules rouges). Les signes et symptômes varient selon la sévérité de la maladie et peuvent se manifester par des douleurs au niveau des doigts et des orteils en cas d'exposition au froid, ainsi que par l'anémie, la fatigue, l'essoufflement, la jaunisse, le phénomène de Raynaud (blancheur des doigts, des orteils, du nez et/ou des oreilles) en cas d'exposition au froid, et par des urines sombres dues à la présence d'hémoglobine.

Cryoglobulinémie : condition selon laquelle l'IgM circulant a les propriétés d'une cryoglobuline, une protéine qui précipite à une température corporelle basse. Lorsque la concentration d'IgM atteint des niveaux élevés, l'anticorps précipité obstrue physiquement les plus petits vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une coloration bleue des doigts et des orteils en cas d'exposition au froid, ainsi que le phénomène de Raynaud, le purpura (taches cutanées violacées), des saignements, des ulcères et la gangrène des doigts, des orteils, du nez et des oreilles.

Thrombopénie : diminution de la production de plaquettes, essentielles à la coagulation du sang. Les symptômes habituels de la thrombopénie sont des saignements des gencives et du nez le plus souvent, l'apparition de pétéchies, c'est-à-dire des taches cutanées de couleur rouge et en forme de points, ainsi que des ecchymoses fréquentes.

Amyloses : groupe de maladies rares causées par la présence d'une protéine anormale appelée amyloïde dans différents tissus et organes. La protéine amyloïde forme des fibrilles qui peuvent causer des lésions dans ces parties du corps ou en perturber le fonctionnement. La protéine peut se déposer de façon localisée ou généralisée. Les tissus et organes les plus souvent atteints sont les reins, le cœur, le tractus gastro-intestinal, les nerfs périphériques et le foie. Les symptômes peuvent sensiblement varier selon la localisation des dépôts anormaux de fibrilles. Les signes et symptômes d'amylose peuvent être vagues comme la faiblesse, la fatigue, la perte de poids, l'essoufflement, des sensations anormales dans les pieds, une augmentation de volume du foie et/ou de la rate, des saignements sous la peau ou l'anémie. Le patient peut présenter des signes et symptômes plus spécifiques comme l'enflure des extrémités, un gonflement de la langue, le syndrome du canal carpien, une malabsorption alimentaire, l'épaississement cutané, une insuffisance cardiaque congestive inexpliquée et une insuffisance rénale inexpliquée.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Syndrome de Bing et Neel : caractérisé par l'infiltration de cellules lymphoplasmocytaires ou d'IgM dans le système nerveux central (cerveau et moelle épinière). Il s'agit d'une maladie très rare qui peut entraîner une détérioration mentale, un état de confusion, des troubles visuels, l'irritabilité, des troubles de la personnalité, des convulsions et le coma.

Autres signes et symptômes : les patients atteints de la MW souffrent d'infections récurrentes, en particulier des sinus et des voies respiratoires supérieures, plus régulièrement que la population normale. Il arrive que les cellules lymphoplasmocytaires de la MW s'infiltrer dans les poumons et entraînent la formation de masses ou un épanchement pleural (fluide dans la poitrine). Il est rare que les reins soient atteints et que des lésions osseuses apparaissent. Il arrive parfois que les patients présentent des éruptions cutanées ou de l'urticaire, et dans de rares cas, les cellules lymphoplasmocytaires peuvent s'infiltrer dans la peau. Chez un petit nombre de patients, des masses de cellules de la MW peuvent apparaître dans différentes parties du corps, notamment les extrémités, la moelle épinière, la poitrine et la cavité orbitaire.

Examens médicaux couramment utilisés pour le diagnostic et le suivi de la maladie

L'examen physique est le processus par lequel un professionnel de la santé examine un patient pour détecter les signes de maladie. Il s'effectue après l'obtention des antécédents médicaux, qui permettent au patient de renseigner le personnel médical sur les symptômes ressentis et de répondre à des questions relatives à son état de santé actuel et antérieur.

La fréquence des examens de suivi réalisés après le diagnostic dépend de l'évolution de la maladie. Pour les patients atteints de la MW myélodysplasique et dont l'état de santé est stable, une ou deux consultations annuelles avec un hémato-oncologue devraient suffire. S'agissant des patients récemment diagnostiqués ou présentant une évolution de la maladie, un suivi plus fréquent sera préconisé, tous les 2 ou 3 mois, par exemple. Un suivi encore plus fréquent (hebdomadaire dans certains cas) sera peut-être nécessaire pour les patients en cours de traitement, afin d'identifier le plus tôt possible et de gérer efficacement les effets secondaires.

Différents tests sont effectués pour établir un diagnostic de MW. Un grand nombre de ces tests sont utilisés pour suivre l'évolution de la maladie avant, pendant et après le traitement.

Biopsie médullaire : la biopsie médullaire (BOM) est le test définitif permettant de confirmer un diagnostic de MW. Nécessaire pour le diagnostic, ce test est rarement utilisé pour suivre la maladie. Cette procédure peut être réalisée dans un cabinet médical ou dans un cadre contrôlé (un hôpital, par exemple) sous anesthésie locale ou sédation légère. L'échantillon est généralement prélevé sur la crête iliaque postérieure (arrière de l'os de la hanche) au moyen d'une aiguille de gros calibre. La biopsie est parfois pratiquée sur le sternum (os du thorax) ou d'autres os. Un échantillon liquide de moelle osseuse (aspiration de la moelle osseuse) et un échantillon solide de l'os (biopsie médullaire) peuvent être prélevés pendant l'intervention.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Un pathologiste examine au microscope les cellules de la moelle osseuse et peut aussi effectuer des examens complémentaires à l'aide de colorants spéciaux, de la cytométrie en flux ou d'analyses FISH pour identifier de façon plus précise le type de cellule cancéreuse présent. Dans les cas de MW, le pathologiste observera la présence d'un nombre accru de cellules lymphoplasmocytaires (qui possèdent à la fois les caractéristiques de lymphocytes et de plasmocytes) et estimera le degré d'infiltration de ces cellules dans la moelle osseuse. Il examinera également la moelle afin d'en déterminer l'état de santé et la capacité à produire des cellules sanguines normales en nombre suffisant.

Même sous sédation, le patient peut ressentir une gêne passagère pendant la procédure ainsi que des douleurs dans la zone de la biopsie une fois l'effet de l'anesthésiant estompé. La plupart des patients rentrent chez eux après la procédure.

Des analyses de sang sont effectuées régulièrement pour contrôler l'évolution de la MW. Les examens les plus fréquemment prescrits sont la numération formule sanguine (NFS), un bilan métabolique complet et l'analyse des immunoglobulines. Des examens complémentaires peuvent être pratiqués au besoin :

Numération formule sanguine : cet hémogramme mesure la concentration de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes et fournit d'autres renseignements utiles sur la structure de ces cellules. Cet examen permet également de déterminer le taux d'hémoglobine dans le sang. L'hémoglobine est la molécule présente dans les globules rouges responsable de transporter l'oxygène dans l'ensemble du corps. Les patients atteints de la MW peuvent présenter un taux anormalement bas de globules rouges et d'hémoglobine, ce qui entraîne une anémie. Ce problème de santé est l'un des plus fréquents chez les patients atteints de la MW et nécessite habituellement un traitement.

Bilan métabolique complet : ce test vise à obtenir un bilan complet de l'équilibre chimique et du métabolisme du patient. Il permet de mesurer la concentration des éléments suivants dans le sang : albumine, azote uréique, calcium, dioxyde de carbone, chlorure, créatinine, glucose, potassium, sodium, bilirubine totale, protéine totale et enzymes du foie (alanine aminotransférase, phosphatase alcaline et aspartate aminotransférase).

Immunoglobulines : ce sont les anticorps (protéines) produits par l'organisme pour lutter contre les infections. Les cellules cancéreuses de la MW produisent en excès de l'immunoglobuline M (IgM), l'un des marqueurs les plus fréquemment utilisés pour diagnostiquer et surveiller la maladie. Les autres immunoglobulines, telles que l'IgG et l'IgA, sont souvent présentes à un taux anormalement bas chez les patients atteints de la MW, ce qui augmente le risque d'infection.

Examens d'imagerie : des examens radiographiques, par tomodensitométrie (scanners), IRM, ultrasons et TEP (tomographie par émission de positons) peuvent être utiles au diagnostic et au suivi de la maladie, en particulier si les patients présentent une augmentation du volume des ganglions ou de la rate.

Examens de l'œil dilaté : ces examens sont recommandés au moins une fois par an pour les patients atteints de la MW, voire plus fréquemment en cas de troubles ou de pertes de la vision ou si une

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

hyperviscosité (épaississement excessif du sang) est suspectée. Ces examens doivent être effectués de préférence par un ophtalmologiste possédant des connaissances certaines sur la MW et ses effets sur l'œil.

Traitements et effets secondaires

Les patients atteints de la MW doivent être traités dès l'apparition de symptômes, et non pas uniquement sur la base des résultats des examens sanguins. Cela concerne non seulement le traitement initial (de première ligne), mais également le traitement administré après une rechute, parfois appelé traitement de sauvetage. De nombreux traitements ayant des effets secondaires toxiques, le fait de soigner des patients qui ne manifestent aucun symptôme peut nuire à leur qualité de vie ou leur santé.

Depuis le 29 janvier 2015, l'Imbruvica (ibrutinib) est approuvé par l'Agence américaine de réglementation des produits alimentaires et pharmaceutiques (US Food and Drug Administration - FDA) comme le premier médicament spécialement formulé pour le traitement de la MW. Son utilisation au sein de l'Union européenne a également été autorisée par la suite par l'Agence européenne du médicament (European Medicines Agency - EMA). Auparavant, la plupart des traitements étaient déjà approuvés pour les cancers connexes comme le lymphome folliculaire, la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple. Suite aux essais cliniques de phases 1 et 2 ayant permis d'établir le profil d'innocuité acceptable et l'efficacité de ces médicaments chez les patients atteints de la MW, ils ont été prescrits pour une utilisation hors indication dans le traitement de la maladie. Le processus de prescription hors indication est toujours utilisé aujourd'hui.

Il n'existe à ce jour aucun traitement standard de la MW. Les patients atteints de la MW disposent de plusieurs options en matière de traitement, dont la description complète dépasse la portée de la présente fiche d'information. Voici les traitements possibles actuellement disponibles, qui peuvent être combinés de façon variable :

- **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.
- **Traitement biologique** par anticorps monoclonaux comme le rituximab et l'ofatumumab.
- **Médicaments immunomodulateurs** tels que le thalidomide et la lénalidomide.
- **Inhibiteurs de protéasome** comme le bortézomib et carfilzomib.
- **Traitements ciblés** sur les voies de signalisation des cellules B, notamment l'Imbruvica et l'everolimus.
- **Traitement de soutien** tel que les transfusions ou les facteurs de croissance pour stimuler la production de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

- **Interventions chirurgicales et autres procédures**, notamment la splénectomie (ablation chirurgicale de la rate), la plasmaphérèse pour soustraire les immunoglobulines IgM, la radiothérapie ciblée pour réduire la taille des ganglions lymphatiques, et la greffe de cellules souches.

Lorsqu'un traitement est envisagé, les patients atteints de la MW peuvent demander à leur hémato-oncologue de consulter un spécialiste de la maladie exerçant dans un centre médical renommé afin d'obtenir un deuxième avis médical sur la nécessité d'un traitement et les différents traitements possibles. Cette démarche peut être très utile dans la mesure où les hémato-oncologues ont généralement peu d'expérience dans les maladies rares telles que la MW.

Un grand nombre de traitements plus anciens et éprouvés restent adaptés pour les patients atteints de la MW. Si la prise de l'Imbruvica, un médicament oral conçu pour cibler les voies de signalisation de la tyrosine kinase de Bruton et inhiber la croissance et la prolifération des lymphocytes B, constitue une étape très importante du traitement, ce n'est pas un remède pour la MW et tous les patients ne répondent pas au traitement.

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. En revanche, certains traitements oraux plus récents comme l'Imbruvica se prennent en doses journalières, jusqu'à la survenue d'une rechute ou d'effets toxiques importants.

Une rechute ou récurrence survient après un traitement lorsque les résultats des analyses médicales et les signes et symptômes physiques commencent à se détériorer de façon constante. Ces signes et symptômes peuvent être relativement similaires à ceux ayant motivé le traitement initial. À ce stade, les patients et leur hémato-oncologue doivent choisir le plan d'action adapté, c'est-à-dire soit un suivi périodique continu, soit la reprise du traitement.

La décision de savoir à quel moment reprendre le traitement dépendra de la sévérité des symptômes, de l'état de santé général et de la qualité de vie du patient, et si celui-ci est un bon candidat pour une greffe de cellules souches futures. La question devient alors : quel traitement choisir ? En règle générale, si un patient a eu de bons résultats avec un traitement antérieur ayant abouti à une période de réponse relativement longue (1 à 2 ans ou plus), la poursuite du même traitement pourra être adaptée. Si les traitements antérieurs étaient peu efficaces ou que la période de réponse était courte, un autre type de traitement est suggéré.

L'IWMF encourage également les patients qui envisagent un traitement à étudier la possibilité de prendre part à des essais cliniques. Des informations relatives aux essais cliniques actuellement disponibles sont accessibles sur le site Web du gouvernement américain à l'adresse suivante : www.clinicaltrials.gov.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

La plupart des traitements de la MW s'accompagnent d'effets secondaires : nausées ou vomissements, constipation, diarrhées, faible numération globulaire, perte de cheveux, fatigue, réactions aux perfusions, risque d'infections accru et neuropathie.

Les patients en cours de traitement doivent demander des informations écrites sur les effets secondaires potentiels et sur la manière de les gérer. Il existe des traitements de soutien pour faciliter la gestion d'un grand nombre de ces effets secondaires. Les patients doivent signaler à leur équipe de soins médicaux toute évolution des signes et symptômes ou les effets secondaires potentiels qu'ils ressentent, même s'ils ne sont pas sûrs qu'un problème soit lié au traitement.

Évolutions récentes

Des progrès considérables ont été accomplis dans la recherche sur la génétique de la MW, avec la découverte en 2011 d'une mutation unique dans un gène appelé MYD88 à un taux de prévalence de 90 % ou plus chez les patients atteints de la MW. C'était la première fois que le génome entier, c'est-à-dire la séquence ADN complète, des patients atteints de la MW était séquencé, et ce, dans le but de déterminer les gènes présents dans les cellules cancéreuses de ces patients, qui n'apparaissent pas dans les cellules normales. Selon la même étude, la mutation du gène MYD88, désignée sous le nom de MYD88 L265P, n'était pas aussi répandue dans la plupart des autres types de lymphome ou chez les patients atteints d'un myélome multiple. Ces résultats ont été validés par les études de suivi réalisées à travers le monde par des investigateurs dans le domaine de la MW.

Même si nous ne connaissons pas encore le rôle exact que joue la mutation du gène MYD88 dans l'évolution et la progression de la MW, les chercheurs continuent d'étudier les effets de la mutation sur les voies de signalisation cellulaire complexes en aval, ainsi que la façon dont ces voies de signalisation peuvent à leur tour promouvoir la croissance et la prolifération des cellules de la MW. Aux États-Unis, le Réseau national de lutte contre le cancer (National Comprehensive Cancer Network - NCCN) a récemment modifié ses directives de traitement de la MW en introduisant le test AS-PCR, qualifié d'essentiel pour le diagnostic de la maladie. Ce test permet de dépister la présence de la mutation MYD88 L265P dans les cellules de la moelle osseuse chez les patients où la maladie est suspectée.

Nombre d'autres mutations génétiques semblent relativement fréquentes chez les patients atteints de la MW, quoique dans une moindre mesure que la mutation MYD88 L265P. Un groupe de mutations se produit notamment dans le gène CXCR4 à un taux de prévalence d'environ 30 %. Les études suggèrent que ce type de mutation provoque une forte prolifération des tumeurs et leur propagation aux organes extramédullaires (en dehors de la moelle osseuse), ce qui entraîne la progression de la maladie et un pronostic moins favorable.

L'IWMF a grandement contribué au financement de ces récentes études génétiques et entend jouer un rôle encore plus grand dans la recherche dans un proche avenir. Depuis sa création en 1998, l'IWMF a collecté plus de 8,1 millions de dollars américains pour la recherche et a développé des liens forts avec de nombreuses institutions aux États-Unis, au Canada et à travers le monde. Tous les projets de recherche potentiels financés par l'IWMF sont examinés par notre prestigieux Comité consultatif scientifique (Scientific Advisory Committee - SAC), présidé par le professeur Robert A. Kyle, de la Mayo

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Clinic. Ce comité fournit des avis et commentaires aux chercheurs afin de les aider à affiner leurs propositions, et recommande les projets de recherche les plus prometteurs au Comité de recherche (Research Committee) et au Conseil de surveillance (Board of Trustees) de l'IWMF qui décident du financement.

En 2014, déterminant que le moment était bien choisi pour modifier sa stratégie en matière de recherche, la Fondation a décidé de faire appel à la coopération de nombreux acteurs de premier plan au sein de la communauté de recherche sur la MW. À cette fin, l'IWMF s'est associée avec la Société de leucémie et lymphome des États-Unis (Leukemia & Lymphoma Society - LLS) pour parrainer en mai 2015 la Strategic Research Roadmap Conference (Conférence pour l'établissement d'une feuille de route en matière de recherche stratégique). En présence d'un certain nombre de chercheurs dans le domaine de la MW, quatre domaines de recherche prioritaires ont été identifiés :

- **Génomique et épigénomique** : la base génétique de la maladie MYD88 sans mutation (également appelée type sauvage) demeure inconnue. C'est pourquoi l'utilisation de techniques de séquençage génétique améliorées en laboratoire doit être une priorité essentielle afin d'identifier cette base. L'épigénome est constitué de composés chimiques et de protéines qui peuvent se fixer sur l'ADN et activer ou désactiver les gènes, contrôlant ainsi la production de protéines dans les cellules. L'épigénome a fait l'objet d'une vaste étude dans d'autres malignités des lymphocytes B. Une analyse approfondie de l'épigénome des cellules de la MW dont le statut des gènes MYD88 et CXCR4 est connu permettra d'obtenir des enseignements sur les cibles thérapeutiques potentielles.
- **Signalisation** : des études doivent être menées pour identifier les voies de signalisation et les protéines en aval associées aux gènes MYD88 et CXCR4 mutés afin d'obtenir des avancées dans la mise au point de traitements futurs de la MW.
- **Immunothérapie** : on ne connaît toujours pas le mécanisme par lequel le système immunitaire du patient atteint de MW peut être manipulé ou déclenché pour reconnaître et attaquer par la suite les cellules de la MW en cause. Il est primordial de mener des recherches afin de comprendre la biologie de la réponse immunitaire induite dans la MW.
- **Microenvironnement médullaire/tumoral** : une recherche ciblée est nécessaire afin de mieux comprendre le rôle du microenvironnement médullaire/tumoral (ce qui entoure les cellules de la MW) pour favoriser la croissance des cellules malignes de la MW. Des études doivent être réalisées pour mieux caractériser les composants de ce microenvironnement, ainsi que sa contribution à la progression de la maladie et à la résistance au traitement.

Dans le cadre de la Strategic Research Roadmap Initiative (Feuille de route établie en matière de recherche stratégique) entre l'IWMF et la LLS, il est prévu d'examiner, d'approuver et de financer un certain nombre de projets proposés pour répondre à ces enjeux cruciaux d'ici à juillet-octobre 2016.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Survie

Les progrès réalisés dans le traitement de la MW ont permis d'améliorer l'espérance de vie des patients vivant avec la maladie. Certains patients bénéficient de périodes de réponse prolongées à la suite de leur traitement, tandis que d'autres continuent de gérer la maladie en poursuivant leur traitement. Vivre plus longtemps avec la MW, cela signifie de nouveaux défis à surmonter, qu'il s'agisse de gérer les effets secondaires liés à un traitement de longue durée (fatigue, risque accru d'infections, neuropathie, troubles cognitifs post-chimiothérapie, etc.) ou de faire face aux difficultés émotionnelles, sociales, professionnelles et financières qui peuvent perdurer.

Maintenir une qualité de vie optimale est essentiel au bien-être des patients atteints de la MW et exige la participation active du patient, de ses aidants et du personnel médical. Cela passe notamment par un mode de vie sain (nutrition, activité physique, détente, etc.), un réseau de soutien, une aide psychologique, le traitement de la douleur et l'utilisation des ressources financières/professionnelles. Dans l'idéal, le but pour chaque patient n'est pas simplement de survivre, mais de profiter au mieux de la vie, en tenant compte des circonstances particulières liées à la maladie de Waldenström.

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.

L'IWMF et ses organismes affiliés à travers le monde proposent aux patients et à leurs aidants un large éventail de services pour les aider à comprendre et vivre avec la maladie de Waldenström. Ils disposent notamment d'un réseau de groupes de soutien, de forums de discussion en ligne, d'un service de soutien LIFELINE par téléphone et e-mail assuré par des bénévoles, et de notre lettre d'information trimestrielle intitulée *Torch*.

Nous offrons aux patients et aux professionnels de santé des plaquettes d'information (Info Paks) conçues pour les informer le plus clairement possible sur la maladie de Waldenström et sur l'adhésion à l'IWMF. Ces Info Paks sont distribués gratuitement sur demande par le biais de notre site Web ou auprès de notre bureau.

Nous encourageons les patients atteints de la MW et leurs aidants à se rendre à notre Educational Forum (Forum pédagogique) annuel, l'occasion unique de s'informer sur les dernières recherches et évolutions en matière de traitements et également de rencontrer d'autres patients. Le forum d'éducation de l'IWMF se tient chaque année au printemps dans une région différente des États-Unis. Par ailleurs, plusieurs de nos organismes affiliés organisent régulièrement des forums pédagogiques dans leur pays respectif.

À propos de la macroglobulinémie de Waldenström

Pour obtenir de plus amples informations sur la macroglobulinémie de Waldenström, ainsi que sur les services décrits aux présentes et d'autres services fournis par l'IWMF, veuillez consulter notre site Internet www.iwmf.com. Vous trouverez les coordonnées et sites respectifs de nos affiliés internationaux à l'adresse www.iwmf.com/about-us/international-affiliates.

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.

Remerciements

C'est avec gratitude que l'IWMF remercie le professeur Robert A. Kyle, de la Mayo Clinic, située à Rochester, dans le Minnesota, pour l'expertise médicale qu'il a bien voulu apporter au présent document.

La publication de cette fiche d'information est financée par une subvention à caractère éducatif sans restriction d'Amgen

AMGEN[®]

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

Décembre 2015