

L'IBRUTINIB en traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström (MW) par Jeffrey Matous, Docteur en Médecine



L'histoire de l'ibrutinib (Imbruvica) est peut-être l'une des plus excitantes dans les annales de la Macroglobulinémie de Waldenström (MW) et fournit un exemple spectaculaire pour montrer combien la persévérance scientifique couplée avec la compétence de talentueux médecins chercheurs peut changer la vie des patients d'une manière très réelle.

Afin de comprendre l'importance d'ibrutinib dans la MW, il est utile de rappeler quelques concepts biologiques de base de la maladie.

La MW est un type de lymphome non hodgkinien (LNH) concernant les lymphocytes B, un parmi des douzaines. Une caractéristique des lymphomes, et en fait du cancer en général, est que les cellules cancéreuses anormales ne suivent pas les règles qui

gouvernent le comportement habituel des cellules saines. Nous connaissons diverses façons dont les lymphomes B et par conséquent la MW se comportent de manière anormale. La production et la durée de vie des cellules saines sont soigneusement et magnifiquement orchestrées. Le corps maintient un inventaire parfait de ces lymphocytes B, parce qu'ils sont produits et renouvelés de façon strictement réglementée. Dans la MW, la cellule qui produit les lymphocytes B sains et les plasmocytes (un type très mature de lymphocyte B) a subi une ou plusieurs mutations (changements dans l'ADN à l'intérieur du lymphocyte B qui ne sont pas présents à la naissance, mais qui ont été acquis par hasard), et ces cellules mutées ne suivent plus les règles normales. Elles se développent davantage que ce qu'elles devraient et n'obéissent plus à la régulation de leur renouvellement ou de leur mort lorsque leur temps est révolu. Le résultat final est que les patients MW accumulent beaucoup trop de cellules cancéreuses (cellules lymphoplasmocytaires ou LPL), qui produisent les signes typiques et les symptômes caractéristiques de la MW.

Nous allons nous concentrer sur l'aspect de surproduction de ces cellules puisque c'est principalement sur cet aspect qu'ibrutinib aide les patients MW.

Ce comportement anormal est fortement influencé par une série d'étapes moléculaires, le résultat final est une croissance et une division de manière incontrôlée. Pensez à une rangée de

dominos. **Le premier domino est à l'extérieur de la cellule MW (un « récepteur »)** mais la plupart d'entre eux sont à l'intérieur de la cellule (« voies de signalisation intracellulaires »), et **connectent toutes les voies jusqu'au cœur ou noyau de la cellule**, où la chaîne de dominos tombants entraîne des changements dans l'ADN- qui rend la cellule cancéreuse (voir note 1).

Dans la MW et dans d'autres lymphomes à lymphocytes B, il y a pour cette suite de dominos quelques chemins critiques, et le problème vient de ce que les dominos basculent *de leur propre initiative et restent alors dans cet état*. Le terme scientifique pour cela est "à activation **constitutive**", c'est-à-dire "toujours actifs"

Le lecteur se peut demander ce que tout cela a à voir avec ibrutinib. Il y a une protéine essentielle, en particulier une enzyme, à l'intérieur des lymphocytes B appelées BTK (Tyrosine Kinase de Bruton) qui est impliquée dans la croissance et le développement des lymphocytes B normaux. Dans plusieurs cancers à lymphocytes B, y compris dans la MW, cet enzyme est en **trop grande quantité, et en grande partie cela est à l'origine du maintien du phénomène de** basculement des dominos, causant ainsi la surproduction des cellules cancéreuses. Il y a également une molécule importante appelée le récepteur des lymphocytes B (BCR) située à l'extérieur ou à la surface de la cellule, et dans ces cancers ce récepteur est toujours actif quand **il ne devrait pas l'être**. *BTK aide à traduire ce message* (effet domino) vers l'ADN à l'intérieur du noyau. Dans d'autres cancers à lymphocytes B telle que la leucémie lymphoïde chronique (LLC), il est reconnu depuis longtemps que l'inhibition de BTK peut tuer les cellules cancéreuses (apoptose). Ibrutinib inhibe BTK, cela a été testé dans la LLC et dans un autre cancer du sang des lymphocytes B appelé lymphome des cellules du manteau, l'efficacité en a été prouvée ce qui a permis son approbation par la Food and Drug Administration des États-Unis pour ces cancers.

Rien de tout cela n'a échappé au Dr Steve Treon de l'Institut Dana-Farber Cancer à Boston. Le Dr Treon et son équipe ont fait la découverte la plus importante à ce jour concernant la MW quand ils ont trouvé une mutation dans un gène appelé MYD88, qui était présent dans pratiquement tous les individus atteints par la MW. Il se trouve que MYD88 est l'une de ces protéines essentielles à l'intérieur de certaines cellules pour les amener, étant mutées, à être **surproductrices**. **MYD88 aboutit à cela en s'associant avec beaucoup d'autres protéines** à l'intérieur de la cellule, y compris BTK ! Le Dr **Treon a alors postulé qu'il se pourrait que** l'inhibition de BTK (ibrutinib était dans cet institut étudié dans d'autres cancers du sang) puisse aider les patients MW, et il a conçu un essai clinique pour répondre à cette question.

Le Dr Treon, avec des collaborateurs de l'Université de Stanford et le Memorial Sloan Kettering, a traité des patients MW ayant connu une rechute après avoir eu au moins un **traitement de chimiothérapie antérieure avec 420 mg par jour d'ibrutinib**.

À partir de mai 2012, 63 patients ont été inclus dans cet essai clinique. Il est important de comprendre quel genre de patients MW a été traité dans cette étude. Tous les patients avaient déjà été traités pour la MW. Ils ne devaient pas être trop malades ou trop fragiles et devaient avoir une numération globulaire raisonnablement saine. Ils ne pouvaient pas avoir pris un anticoagulant appelé warfarine. Ils ne pouvaient pas avoir un lymphome du système nerveux central.

Les résultats ont été impressionnants et publiés dans le New England Journal of Medicine en 2015. En un mois, la plupart des patients montraient une amélioration. 9 patients sur 10 ont répondu favorablement à ibrutinib, et 7 sur 10 avaient une amélioration spectaculaire. Les taux d'IgM ont chuté chez la plupart des patients, et ceux qui étaient anémiques avaient généralement une amélioration notable de leurs niveaux d'anémie et de force. Les effets secondaires étaient généralement bénins et le médicament était bien toléré. Le traitement a été poursuivi aussi longtemps qu'il fonctionnait et que les effets secondaires étaient acceptables.

Dr Treon et ses collègues ont en outre montré qu'en déterminant l'état des deux mutations critiques chez leurs patients - MYD88 et CXCR4 - ils pourraient définir quels sont les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement à l'ibrutinib. Les patients qui avaient une mutation MYD88 mais non CXCR4 ont eu la meilleure réponse, suivi par ceux qui avaient les deux mutations MYD88 et CXCR4. Le dernier **groupe avait moins de chance d'obtenir une très bonne rémission** et il a fallu plus longtemps pour voir le bénéfice maximal. Ce travail a conduit la FDA, la Commission Canadienne et Européenne à approuver ibrutinib non seulement pour les patients qui avaient été traités auparavant et connu une rechute, mais aussi pour les **patients qui n'avaient jamais été traités.**

Réponses aux nombreuses questions des patients MW sur ibrutinib

En raison de l'utilisation clinique croissante d'ibrutinib dans la MW et le fait que nous soyons **en train d'acquérir plus d'expérience sur ce traitement, les patients recevant déjà ce** médicament ou envisageant de le démarrer ont beaucoup de questions. Je me suis efforcé de fournir des réponses à celles les plus fréquemment posées par les patients dans ma pratique, sur le site de discussion de l'IWMF, et lors du récent **Forum Éducatif de l'IWMF.**

Questions générales concernant la prise l'ibrutinib

Quelle est la dose d'ibrutinib adaptée ?

La dose recommandée est de 3 gélules (de 140 mg chacune) par jour prises en une seule fois (**soit un total de 420 mg**). L'ibrutinib peut être pris avec ou sans nourriture avec un verre d'eau à peu près au même moment chaque jour. Certains patients préfèrent plus tôt ou plus tard dans la journée en fonction des effets secondaires tels que des nausées ou des vertiges, et il est possible de changer – il faut simplement essayer d'être cohérent.

Est-ce que prendre 420 mg est vraiment important ? Est-ce que prendre une moindre dose d'ibrutinib fonctionne tout aussi bien et a moins d'effets secondaires ?

Nous croyons vraiment qu'afin que le médicament fonctionne le plus efficacement

possible contre BTK, la dose de 420 mg est fortement recommandée. La raison scientifique pour cela se rapporte à un concept appelé « Saturation BTK », ce qui signifie fondamentalement que vous devez utiliser suffisamment de médicament pour bloquer efficacement les sites de BTK dans les lymphocytes B. Certains patients nécessitent une réduction de la dose en raison des effets secondaires, mais nous préférons donner la pleine dose de 420 mg chaque fois que possible. Dans une étude

récente appelée « iNNOVATE », quelques patients ont nécessité une modification de la dose, et les raisons les plus courantes pour le faire étaient liées à des effets secondaires gastro-intestinaux.

Ibrutinib constitue-t-il le meilleur traitement initial ou est-il utilisé la plupart du temps en cas de rechute de la MW ?

La quasi-**totalité des données étayant l'utilisation d'ibrutinib vient d'études effectuées** sur des patients en rechute de la MW. Autrement dit, ils ont eu une chimiothérapie pour la MW antérieurement. C'est généralement la façon dont je l'utilise. En dehors d'un essai clinique, je vais le considérer comme traitement initial pour les personnes âgées, les patients MW fragiles qui, après mon évaluation, semblent être en mesure de tolérer le médicament.

Une fois que j'ai commencé ibrutinib dois-je le prendre pour toujours ?

En ce moment, nous pensons que tant que le médicament est efficace et toléré, il devra être poursuivi indéfiniment. **L'ibrutinib** fonctionne un peu comme un interrupteur de lumière - lorsque le médicament est arrêté toutes les lumières se rallument, et nous avons vu chez des patients qui avaient cessé l'expérimentation du médicament des hausses assez rapides de leur niveau d'IgM.

Est-ce que l'ibrutinib est susceptible d'être combiné avec d'autres traitements de chimiothérapie ?

Il a été approuvé par les organismes de réglementation pour être utilisé comme un agent unique, par lui-même. Les essais cliniques se penchent sur l'utilisation de combinaisons. Une vaste étude teste ibrutinib en combinaison avec rituximab. Nous verrons plus de combinaisons être étudiées à l'avenir.

Dois-je informer mon médecin si je prends des traitements à base de plantes ou des médecines alternatives alors que je suis également sous ibrutinib ?

Absolument ! De nombreux compléments (tels que le ginkgo biloba) peuvent diminuer les avantages d'ibrutinib, et certains (comme l'huile de poisson) peuvent augmenter le risque d'effets secondaires.

J'ai entendu dire que je dois connaître mon statut mutationnel en ce qui concerne MYD88 et CXCR4 avant de pouvoir commencer ibrutinib ? Est-ce vraiment exact ?

Ceci est un point de débat pour les spécialistes de MW. Nous savons que les patients MW qui ont MYD88 muté et CXCR4 non muté répondent mieux au médicament, mais **pour être honnête, je dois dire que je l'essaie systématiquement pour voir si cela fonctionne. D'autres spécialistes de la MW préfèrent d'abord tester ces mutations.**

Informations importantes à savoir quand vous prenez ibrutinib

Dois-je arrêter temporairement l'ibrutinib lorsque je subis des actes de chirurgie ou autres ?

Oui. Pour les interventions mineures arrêter le médicament 3 jours avant et 3 jours **après l'opération**. Pour une intervention chirurgicale majeure, nous préconisons 7 jours avant et 7 jours après. Ce sont des recommandations générales, et d'autres médecins peuvent en avoir de légèrement différentes.

Existe-t-il des aliments qui doivent être évités quand je suis sous ibrutinib ?

Nous recommandons d'éviter le pamplemousse, la carambole, et les oranges de Séville (oranges amères) tout le temps où vous êtes sous ibrutinib. Ils renforcent les effets de ibrutinib et pourraient augmenter de manière significative les effets secondaires. Le millepertuis pourrait théoriquement **diminuer l'efficacité de l'ibrutinib**.

J'ai des douleurs arthritiques et je prends des anti-inflammatoires (comme ibuprofène). Est-ce sans danger de prendre des anti-inflammatoires avec ibrutinib ?

C'est une question difficile. Ces médicaments peuvent agir comme des anticoagulants et doivent être utilisés avec prudence et seulement avec l'approbation de votre médecin.

Effets secondaires d'ibrutinib

Quels sont les effets secondaires les plus courants d'ibrutinib ?

1. Ongles fissurés ou cassants
2. Diarrhée (fréquence de 40%, rarement sévère), diminution de l'appétit, brûlures d'estomac
3. Saignement ou apparition de bleus
4. Fibrillation auriculaire (pas très commun, fréquence de 5%)
5. Diminution de la numération sanguine normale
6. Maux et douleurs
7. Vertiges (fréquence de 10%)
8. Fatigue

Pouvez-vous m'en dire plus sur les ecchymoses et les saignements causés par ibrutinib. Si mon médecin veut que je prenne des anticoagulants (pour un problème de caillot de sang) puis-je les prendre quand je suis également sous ibrutinib ?

Ibrutinib a des propriétés d'anticoagulant d'une manière semblable à l'aspirine. Chez certains patients on observe beaucoup d'ecchymoses sous ibrutinib alors que chez d'autres on n'en voit absolument aucunes. Dans les essais cliniques les plus importants avec ibrutinib, les patients prenant de la warfarine (un anticoagulant) ne sont pas autorisés à participer à l'étude. Je tends à éviter la warfarine et si nécessaire j'utilise d'autres types d'anticoagulants pour les patients qui en ont besoin. Je ne commence pas ibrutinib chez les patients ayant des antécédents de caillots de sang à moins que je sache que leur état est stabilisé et qu'ils peuvent tolérer leur anticoagulant.

Est-ce que ibrutinib peut causer ou aggraver l'hypertension artérielle ?

Je pense qu'il le fait et peut même le provoquer chez des patients qui sont traités par le médicament depuis longtemps. Cela peut être géré de bien des façons, y compris les médicaments **habituels pour l'hypertension**.

Est-ce que ibrutinib peut provoquer de la fibrillation auriculaire ? Si j'ai eu de la fibrillation auriculaire dans le passé, y a-t-il un danger pour moi de prendre l'ibrutinib ?

Il peut provoquer une fibrillation auriculaire, mais le risque est faible, environ 5%. Les patients ayant des antécédents de fibrillation auriculaire présentent bien sûr un risque

plus élevé de récurrence. Certains médicaments pour lutter contre la fibrillation auriculaire peuvent interagir avec ibrutinib, et vice-versa, et cela doit être gardé à l'esprit lors de la sélection d'un traitement pour l'arythmie.

Je prends ibrutinib depuis plus d'un an et j'ai maintenant des ongles fissurés et cassants et la peau squameuse. Serait-ce dû à ibrutinib ? Est-ce que je peux faire quelque chose à ce sujet ?

Oui, c'est l'ibrutinib. La biotine peut aider les ongles. Utilisez des hydratants sans alcool. Parfois, nous recommandons une crème stéroïde légère pour les éruptions particulièrement gênantes de la peau. Gardez des ongles courts.

Autres questions fréquemment posées

Est-ce que ibrutinib peut causer un flare des IgM (remontée provisoire des IgM au début du traitement) ?

Non, du moins pas lorsqu'il est utilisé par lui-même (en monothérapie).

Est-ce que ibrutinib peut être utilisé chez les patients hémodialysés ?

Nous ne le savons pas et je ne l'ai pas expérimenté.

Garder à l'esprit que chaque patient MW est spécifique et que l'efficacité d'ibrutinib ou tout autre traitement varie considérablement **entre les patients MW. Il n'y a pas d'autre solution** que de rester vraiment bien informé et de communiquer avec votre équipe de soins de santé.

Je voudrais remercier l'IWMF, nos patients, et surtout Megan Andersen, NP, et Sonja Bren, RN, ici à l'Institut du cancer de sang du Colorado, qui m'ont tant enseigné sur les soins pour les patients MW. Merci également à Jorge Castillo, MD, du Dana-Farber Cancer Institute à Boston pour avoir revu cet article.

*Dr Jeffrey Matous est le directeur médical de l'Institut du Colorado pour le cancer du sang et Professeur de médecine clinique à l'Université du Colorado. Après avoir été diplômé de l'école de médecine en 1985 à l'Université de Washington, il a terminé un internat de médecine à l'Université du Colorado. Il a suivi une formation postdoctorale en hématologie et en greffe de moelle osseuse à l'Université de Washington et au Centre de recherche sur le cancer Fred Hutchinson. Depuis 1994, il a travaillé dans le secteur privé à Denver, en se concentrant sur les soins des **patients atteints de cancers du sang. C'est un enseignant passionné et un membre des comités de l'association américaine d'hématologie et de l'association américaine d'oncologie clinique. Il co-préside le comité Sarah Cannon sur le myélome et est membre du conseil du « Rocky Mountain Chapter » de la société de la leucémie et du lymphome (LLS), dont le Président l'a honoré en 2012 par une citation au titre de son action de bénévolat. Le Dr Matous a été un ancien contributeur de la revue « Torch » et a animé deux Forums éducatifs de l'IWMF, notamment le plus récent à Providence où il a parlé des traitements des patients MW en rechute ou réfractaires et il a co-animé une séance de discussion sur l'ibrutinib***

Cet article a été publié dans l'IWMF Torch, volume 17.3 (septembre 2016)

La traduction française a été effectuée par Valérie Debaix et Patrice Ostermann de l'association Waldenström France.

Waldenström France adresse ses remerciements au Pr Loïc YSEBAERT, Service d'Hématologie à l'IUCT-Oncopole qui a bien voulu prêter son concours à la relecture des formulations médicales.

Note 1 du professeur L. Ysebaert: **Le premier domino est à l'extérieur de la cellule** (récepteur) tous les autres dominos de la chaîne sont à l'intérieur de la cellule (les voies de signalisation intracellulaires), jusqu'en son "**cœur**", appelé noyau. Celui-ci contient l'information génétique. L'expression des gènes est régulée par ces chaînes de dominos qui partent de différents récepteurs à la surface de la cellule (et dans le cas des lymphomes B, des récepteurs aux antigènes : Toll like Receptor, BCR) aux signaux (cytokines) que les cellules émettent pour communiquer entre elles (ex : TNFR, BAFFR). Si la chaîne de dominos est rompue, ou si au contraire un domino se rebelle et entraîne la chute des autres, la cancérisation est possible par dérèglement de l'expression génique.