

**RESUME DES CONFERENCES ET PRESENTATIONS SCIENTIFIQUES DU 5 ème  
ATELIER INTERNATIONAL SUR LA MACROGLOBULINEMIE DE  
WALDENSTRÖM**

**tenu à  
STOCKHOLM, SUEDE, DU 15 AU 19 OCTOBRE 2008.**

---

*Nota : Pour faciliter la lecture à l'écran de ce document, il a été composé avec recours aux fonctions hypertextes dont la disponibilité est signalée par un affichage en caractères bleus. Ainsi :*

*- l'accès au début de chacune des 12 sessions d'exposés peut être obtenu directement par un clic à gauche sur son titre dans le table des matières, le retour à la table des matières pouvant ensuite être obtenu par un clic sur le titre en tête de la session.*

*- la définition des termes médicaux spécifiques de chaque session, signalés en bleu dans le texte, peut être obtenue en cours de lecture par un clic à gauche sur le terme, le retour au point de lecture étant ensuite obtenu par un clic à gauche sur ce terme à partir du glossaire.*

---

La Conférence IWWM5 a été organisée en 10 sessions formelles : Incidence et prédispositions à la MW ; Bases génétiques et pathogénèse de la MW et troubles liés à l'IgM (deux sessions) ; Micro-environnement et régulation immunitaire dans la MW ; Pronostics, marqueurs prédictifs et de réponse dans la MW ; Traitement de la MW ; Nouveaux agents de traitement de la MW ; Les greffes dans le traitement de la MW ; Les complications liées aux traitements de la MW ; Morbidité liée à la MW.

Chaque session était constituée par une série d'exposés de 15 minutes suivis par un panel de discussion (semblable aux sessions très prisées « Demandez au docteur » des forums éducatifs de l'IWMF). Il y eut trois exposés supplémentaires de conférenciers spécialement invités, et huit jeunes chercheurs présentèrent leurs recherches sous forme d'affiches (posters).

Ce qui suit est un résumé des 59 exposés (et 8 posters) auxquels j'ai assisté à Stockholm. Les commentaires en rapport avec les panels de discussions ont été ajoutés aux résumés. Ces résumés ne sont pas destinés à remplacer les exposés, abstracts ou futurs articles de revues de recherche médicale rédigés par leurs auteurs. J'ai cherché à présenter ce que je considère être les points saillants de chaque conférence et poster dans le langage le plus accessible à tous que je puisse utiliser, sans altérer leur contenu. Un glossaire des termes est annexé à ce document, et les mots en bleu y sont passés en revue. Le glossaire ne remplace pas un bon dictionnaire médical et scientifique – il y en a d'excellents sur Internet, et plusieurs publications de l'IWMF en renferment également.

J'espère et souhaite que mes amis et collègues voudront bien corriger toute erreur que j'aurais pu commettre par inadvertance et m'excuse par avance pour ces erreurs. Je souhaite remercier l'IWMF et particulièrement la Présidente Judith May et le Conseil d'Administration, pour m'avoir donné l'opportunité de participer à ce passionnant et merveilleux congrès éducatif. Je remercie tout spécialement aussi tous les chercheurs qui, à travers le monde poursuivent actuellement l'objectif commun d'une guérison de la MW et enfin, mais certainement pas les moindres, les jeunes qui constituent le futur de la recherche sur la MW. Je vous suis très reconnaissant de votre intérêt pour cette maladie rare et bizarre et vous souhaite un succès constant dans vos futurs efforts.

Guy Sherwood MD, FCFP, FAAP  
Décembre 2008.

*Note de l'Editeur : des informations supplémentaires concernant le 5ème Atelier et les précédents peuvent être trouvées sur le site : <http://www.wmworkshop.org>*

La traduction française de ce rapport a été réalisée par Nicole Bastin et Jean-Claude Fayer. Ils expriment leur reconnaissance au docteur Guy Sherwood qui a bien voulu en assurer la relecture finale.

## TABLE DES MATIERES

<b><u>Session I</u></b> Incidence et prédisposition à la MW	<b><u>Session II</u></b> Bases génétiques et pathogénèse de la MW et troubles liés à l'IgM	<b><u>Session III</u></b> Bases génétiques et pathogénèse de la MW et troubles liés à l'IgM
<b><u>Session IV</u></b> Micro-environnement et régulation immunitaire dans la MW	<b><u>Session V</u></b> Pronostics, marqueurs prédictifs et de réponse dans la MW	<b><u>Session VI</u></b> Traitement de la MW
<b><u>Session VII</u></b> Nouveaux agents de traitement de la MW	<b><u>Session VIII</u></b> La greffe dans le traitement de la MW	<b><u>Session IX</u></b> Les complications liées aux traitements de la MW
<b><u>Session X</u></b> Troubles morbides liés à la MW	<b><u>Conférenciers spécialement invités</u></b> Communications	<b><u>Session posters Jeune chercheur</u></b> Présentations
<b><u>Glossaire</u></b> des termes sélectionnés		

## COMMUNICATIONS :

### **Session I : Incidence et prédispositions à la MW**

- Dr Michel Wang : Tendances et variations géographiques de l'incidence de la macroglobulinémie de Waldenström aux USA
- Dr. M.Iwanaga : Prévalence de la MGUS et incidence de la MW au Japon
- Dr. R. Kyle : Gammopathie IgM monoclonale de signification indéterminée (MGUS) et macroglobulinémie de Waldenström asymptomatique.
- Dr. Ögmundsdottir : Prédisposition familiale aux MGUS, MW et MM
- Dr. M. McMaster : Relation entre Macroglobulinémie de Waldenström et IgM-MGUS : études de familles à haut risque.
- Dr. S. Krinstinson : Risques de troubles lymphoprolifératifs parmi les parents au premier degré de patients atteints de lymphome lymphoplasmocytaire/ Macroglobulinémie de Waldenström
- Z.Hunter : Augmentation de la prévalence de la gammopathie monoclonale, niveaux anormaux d'immunoglobulines et infections récurrentes chez les membres des familles de patients ayant une Macroglobulinémie de Waldenström familiale.

## **Session II : Bases génétiques et pathogenèse de la MW et troubles liés à l'IgM**

- Dr. Linda M. Pilarski : Origines de la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. S.Sahota : Le CD27 dans la définition par le lymphocytes B mémoire des origines de la MW.
- Dr. F. Nguyen-Khac : Anomalies cytogénétiques dans une cohorte de 120 patients non traités enrôlés dans l'essai WM1; prévalence de la trisomie 4.
- Dr. M. Euelings : Aberrations cytogénétiques dans la polyneuropathie associée à la gammopathie monoclonale.
- Dr. E. Braggio : Anomalies NF-kB dans la macroglobulinémie de Waldenström.

## **Session III : Bases génétiques et pathogénèse de la MW et troubles liés à l'IgM (2eme session)**

- Dr. R. Garcia-Sanz : Réarrangements du gène d'immunoglobuline dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. S. Adamia : Etude des profils d'expression de microARN par criblage à haut débit : Identification de microARNs avec des rôles potentiels pathogéniques dans la macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. L. Xu : 5-Azacytidine inhibe le signal du complexe 1 de la cible de la rapamycine chez les mammifères et induit l'apoptose dans la macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. S. Ansell : Rôle de CCL5 et de d'interleukine-6 dans la biologie de la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. T. Giordano : Rôle de l'hépatite C dans le Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. O. Landgren : Immuno-stimulation chronique et Macroglobulinémie de Waldenström consécutive.

## **Session IV : Micro-environnement et régulation immunitaire dans la MW**

- Dr. E. Hatjiharissi : Analyse des profils d'expression de gènes des cellules malignes et de leur environnement dans la macroglobulinémie de Waldenström : implications thérapeutiques
- Dr. E. Terpos : L'Angiogenèse dans la macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. E. Occio : Comparaison immunophénotypique de l'IgM-MGUS et de la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. N. Munshi : La voie moléculaire TH17 et les cytokines pro-inflammatoires associées dans la Macroglobulinémie de Waldenström

- Dr. D Joshua : Immunité cellulaire T dans la Macroglobulinémie de Waldenström et dans le myélome.

### **Session V : Pronostics, marqueurs prédictifs et de réponse dans la MW**

- Dr. P. Morel : Projet d'index pronostique de la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. P. Chang : Pertinence pronostique de la délétion de 6q dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. J. Feuillard : Différenciation des plasmocytes dans les lymphomes indolents des zones marginales.
- Dr. E. Kastritis : Pronostic chez les patients jeunes et les patients âgés dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. R. Owen : Complexité de l'évaluation de la réponse au traitement dans la Macroglobulinémie de Waldenström.
- Dr. G. Yang : Le CD27 est un marqueur fidèle de la charge de la maladie et n'est pas affecté par le pic d'IgM (IgM *flare*) induit par le rituximab, ni par la plasmaphérèse chez les patients avec une Macroglobulinémie de Waldenström

### **Session VI : Traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström**

- Dr. M. Dimopoulos : Thérapies de la macroglobulinémie de Waldenström basées sur Rituximab.
- Dr. M. Ghielmini : Maintenance Rituximab du Lymphome indolent
- Dr. E. Morra : Thérapies combinées de la macroglobulinémie de Waldenström basées sur la Fludarabine
- Dr. A. Branagan : Réponses à long terme de Fludarabine et Rituximab dans la macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. C. Chen : Bortezomib dans la macroglobulinémie de Waldenström en rechute ou réfractaire.
- Dr. A. Rohatiner : Bortezomib seul ou combiné à Rituximab chez les patients avec une macroglobulinémie de Waldenström
- S.Treon : Thérapie initiale de la macroglobulinémie de Waldenström avec bortezomib, dexaméthazone et rituximab : résultats de l'essai clinique WMCTG 05-180

### **Session VII : Nouveaux agents de traitement de la macroglobulinémie de Waldenström**

- Dr. C. Buske : Comparaison entre CHOP et R-CHOP dans la macroglobulinémie de Waldenström

- Dr. M. Rummel : Bendamustine plus Rituximab (B-R) comparé à R-CHOP dans le traitement initial des patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. I. Ghobrial : Régulation de la voie PI3K/mTOR dans la macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. I. Grewal : Thérapies par anticorps ciblant CD70, membre de la super famille du TNF.
- Dr. R. Advani : Cibler CD 40 dans la macroglobulinémie de Waldenström
- DR. A. Roccaro : Nouvel inhibiteur de protéasome dans la macroglobulinémie de Waldenström

### **Session VIII : La thérapie par greffe dans la macroglobulinémie de Waldenström**

- 
- Dr. B. Barlogie : Fludarabine pour la macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. H. Kyriakou : Greffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. D. Maloney : Preuve de la maladie du greffon après mini-allo greffes dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. M. Gertz : Greffe de cellules souches dans l'amylose IgM et le myélome multiple IgM

### **Session IX : Complications liées au traitement dans la macroglobulinémie de Waldenström**

- Dr. X. Leleu : Incidence accrue de la transformation en myélodysplasie/leucémie aiguë chez les patients atteints de Macroglobulinémie de Waldenström traités avec des analogues de nucléosides.
- Dr. J. Seymour : Participants et opposants au traitement initial des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström par thérapies combinées purine analogue de nucléoside.
- Dr. S. Thomas : Taux de réussite des prélèvement de cellules souches autologues chez les patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström

### **Session X : Troubles morbides liés à la maladie dans la MW**

- Dr. F. Hochberg : Macroglobulinémie de Waldenström et système nerveux : « Bing Neel » revisité.
- Dr. E. Nobile-Orazio : Déterminants antigéniques des neuropathies para-protéïnémiques à IgM.
- Dr. T. Levine : Traitement des neuropathies périphériques (NP) associées aux gammopathies monoclonales

- Dr. J.P. Femand : Manifestations cutanées de la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. S. Berentsen : L'anémie hémolytique autoimmune liée aux agglutinines froides dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. M. Stone : Syndrome d'hyperviscosité et cryoglobulinémie.
- Dr. M. Menke : Rétinopathie liée à l'hyperviscosité dans la Macroglobulinémie de Waldenström

### **Communications des conférenciers spécialement invités :**

- Dr. O'Connor : Emergence du rôle des inhibiteurs de l'histone déacétylase dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. K. Anderson : Application des leçons apprises dans le traitement du myélome multiple à la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. G. Merlini : Biologie et thérapie de l'amylose associée à la protéine monoclonale IgM

### **Session « Posters » Jeunes chercheurs :**

- Dr. X. Jia : Le nouvel inhibiteur HDAC (hydroxamic acid-derived) LBH589, induit une activité anti-tumeur in vitro dans la Macroglobulinémie de Waldenström.
- Dr. J. Sun : Les inhibiteurs de l'histone déacétylase démontrent une activité pré clinique comme agent unique ou en combinaison avec bortézomib dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- DR. H. Ngo : L'interaction SDF-1/CXCR4 et VLA-4 régule la migration des cellules tumorales dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. B. Hivert : Syndrome de Willebrand acquis et anomalies du facteur von Willebrand dans la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. S. Poulain : Le polymorphisme SDF-1 (-801 GA) est-il un nouveau facteur pronostic génétique de survie après initiation du traitement dans la Macroglobulinémie de Waldenström ?
- Dr. L. Vallat : Vers une entité protéomique spécifique de la Macroglobulinémie de Waldenström
- Dr. T. Ioakimidis : Comparaison des résultats obtenus après traitements CP-R, CVP-R et CHOP-R chez des patients atteints de la Macroglobulinémie de Waldenström

- Dr. S. Peinert : Les combinaisons de traitement basées sur fludarabine sont-elles plus efficaces en première ligne ou en traitement de sauvetage pour les patients avec une Macroglobulinémie de Waldenström ?

### **Session 1 : Incidence et prédispositions à la MW**

- Dr Michel Wang, : **Tendance et variations géographiques de l'incidence de la Macroglobulinémie de Waldenström aux Etats-Unis.**

Cette étude épidémiologique ambitieuse a utilisé les données du « Registre des tumeurs » américain : SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de 1988 à 2004, pour identifier 1463 patients avec MW parmi 78 558 patients avec lymphome non-Hodgkiniens (NHL). Des outils statistiques divers ont été alors utilisés pour analyser les données. Cette étude a conclu que l'incidence totale de la WM (soit 2 % des NHL) n'a pas varié significativement de 1988 à 2004. L'incidence de la MW était plus forte chez les hommes de type Caucasiens et c'est là que sont apparues de possibles variations géographiques dans l'incidence de la MW aux Etats-Unis. Cette dernière observation était tout à fait intéressante, mais tout éclaircissement supplémentaire s'est révélé impossible puisque l'auteur principal n'a pas eu la possibilité, malheureusement, de présenter sa recherche lors de la conférence.

- Dr M. Iwanaga : **Prévalence de la MGUS et Incidence de la MW au Japon.**

Il est bien connu que la prévalence de la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) est deux fois plus élevée chez les Américains de type africain que chez les Américains de type caucasien. La fréquence deux fois supérieure des Noirs sur les Caucasiens américains est confirmée par une étude des Ghanéens. Les Asiatiques américains ont de la même façon une prévalence de la MGUS inférieure à celle des Caucasiens américains. Cette étude avait pour but d'évaluer si l'incidence de MGUS et MW chez les Asiatiques résidant en Asie est plus haute ou plus basse que chez les Caucasiens et les Noirs aux EU. Les auteurs ont aussi étudié l'effet d'une irradiation sur la prévalence de la MGUS chez 52 781 survivants de la bombe atomique diagnostiqués entre 1988 et 2004.

La prévalence constatée de la MGUS a été 2.4 % pour les « 50 ans et plus », elle est inférieure à celle des Caucasiens et des Africains. L'effet de l'exposition aux irradiations sur la prévalence de la MGUS est une augmentation significative (3.6-4.2 %) chez les hommes exposés à un niveau de radiation plus élevé, particulièrement s'ils avaient été exposés avant l'âge de 20 ans. Entre 1996 et 2003, la fréquence de la WM au Japon est de 0.053 pour 100 000 personnes et par an (0.089 pour des hommes, 0.028 pour des femmes), elle se révèle très inférieure à la prévalence relevée aux EU (0.63 pour 100 000). L'âge médian au diagnostic était semblable à celui des EU : 73 ans (écart 26-96) et le taux d'incidence âge-dépendante a augmenté brusquement avec l'âge, comme c'est le cas aux EU.

- Dr Robert A. Kyle : **Gammopathie IgM monoclonale de Signification Indéterminée (MGUS) et Macroglobulinémie de Waldenström asymptomatique (SWM).**

Le Dr Robert Kyle est l'expert leader mondial de la MGUS. Cet exposé succinct décrit le risque de progression de la MGUS vers un état plus sévère, aussi bien que le risque de la progression de la MW asymptomatique (SWM) vers la MW symptomatique. Le Dr Kyle a défini les termes MGUS et SWM dans son exposé et ce résumé ne fait que les répéter: “ la

gammopathie IgM monoclonale de signification indéterminée (IgM-MGUS) est définie par la présence dans le sérum d'une protéine IgM monoclonale < 3 g/dL, une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse < 10 % et l'absence d'anémie, de symptômes constitutionnels, d'hyperviscosité, de lymphadénopathie ou d'hépato-splénomégalie. La Macroglobulinémie de Waldenström asymptomatique (SWM) est définie par la présence dans le sérum d'une protéine IgM monoclonale >3 g/dL, une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse >10 % et l'absence d'anémie, de symptômes constitutionnels ou d'hyperviscosité". Le Dr Kyle a étudié 213 patients de la Clinique Mayo diagnostiqués avec MGUS, qui ont progressé vers un NHL (14 %). Parmi ces 17 patients qui ont progressé, 6 ont développé une MW (35 %). En d'autres termes, le risque relatif (RR) d'un patient MGUS de développer un NHL était 15 fois plus grand qu'un patient non-MGUS ; le RR d'un patient MGUS de développer une MW était 262 fois plus grand que celui d'un patient non-MGUS. Le risque de la progression de MGUS À NHL était de 1,5 % par an. Dans une autre étude, 48 patients avec une SWM, à la Clinique Mayo, de 1974 à 1995 ont été évalués. Le risque de la progression vers la MW symptomatique était de 53 % à 5 ans (10,5 % par an). Les facteurs de risque pour la progression de la SWM à la MW symptomatique ont inclus le degré d'infiltration de la moelle osseuse par les cellules lymphoplasmocytaires, le niveau de l'IgM dans le sérum, le niveau d'hémoglobine et la réduction de l'IgA du sérum. Le Dr Kyle a déclaré que le risque de l'enfant d'un patient MW de développer une MW est extrêmement petit : "franchement, pourquoi les inquiéter, l'incidence est tellement basse".

- Dr. Ögmundsdottir : **Prédisposition familiale à la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS), la Macroglobulinémie de Waldenström (MW) et le myélome multiple (MM).**

Cette étude très intéressante d'une famille Islandaise avec des cas multiples de MGUS, MW et MM met en évidence l'importance d'étudier l'histoire naturelle et la prédisposition héréditaire des maladies rares pour mieux comprendre comment elles se développent chez des individus prédisposés. Les membres des familles de patients MW vont plus probablement développer la MW, établissant une liaison génétique plus forte dans la MW que dans le myélome multiple (MM). Certains membres de la famille en question avaient tendance à produire des niveaux plus élevés d'IgG, IgA et IgM en réponse au stimulus de l'antigène ("des hyper-répondeurs"). Les cellules B stimulées de ces individus ont aussi vécu plus longtemps que la normale et avaient des niveaux élevés de Bcl-2 (une molécule anti-apoptotique, c'est-à-dire qui prolonge la survie des cellules). Les études familiales peuvent jouer un rôle important dans l'identification des causes génétiques et biologiques des maladies des cellules qui produisent les immunoglobulines.

- Dr. M. McMaster : **Le rapport entre la Macroglobulinémie de Waldenström et la MGUS à IgM : études de familles à haut risque.**

Cette scientifique bien connue des *National Institutes of Health* (Instituts nationaux de Santé aux USA) a étudié des patients MW et leurs familles pour identifier des marqueurs génétiques ou des anomalies qui aideront à comprendre la biologie de MW, identifier des patients en danger de développer une MW et aider à prévenir le développement de la MW chez des patients susceptibles de le faire. Le Docteur McMaster définit des "familles MW" comme des familles avec au moins 2 cas de MW. Nous sommes maintenant conscients de la liaison entre MGUS et NHL, et de nouvelles études ont suggéré qu'il semble y avoir une liaison génétique

entre IgA/IgG-MGUS et le MM, aussi bien qu'une liaison entre IgM-MGUS et la MW (il ne semble pas y avoir de liaison entre IgA/IgG-MGUS et MW, ni entre IgM-MGUS et MM). Plus de 60 % de patients avec IgM-MGUS qui finissent par développer une MW ont un lien familial. On a la preuve de 4 régions chromosomiques (1q, 3q, 4q, 6q) qui relient des cas de MW familiales. Le Dr. McMaster déclare qu'il y a des influences multigénique (de gènes multiples) dans la MW familiale et elle ajoute que des facteurs exogènes peuvent aussi jouer un rôle important.

- Dr. S. Kristinsson : **Risque de désordres lymphoprolifératifs parmi les parents au premier degré de patients avec des lymphomes lymphoplasmocytaires (LPL) / Macroglobulinémie de Waldenström.**

Dans cette étude sur la population nationale suédoise 2 144 patients LPL/MW (1 539 MW [72 %] et 605 LPL [28 %]) diagnostiqués entre 1966 et 2005 ont été identifiés. L'âge moyen au diagnostic était 71 ans et les hommes représentaient 60 % des patients. Les parents au premier degré de patients LPL/MW avaient une augmentation du risque 20 fois, 3 fois, 3,4 fois et 5 fois plus élevée de développer respectivement un LPL/MW, un NHL, une CLL et une MGUS. Il n'y avait aucune preuve d'un risque accru de développer un myélome multiple (MM) ou un lymphome de Hodgkin. Cette grande étude conforte la découverte de la prédisposition génétique accrue de développer LPL/MW, NHL, CLL et MGUS parmi les parents du premier degré de patients LPL/MW.

- Z. Hunter : **Fréquence accrue des gammopathie monoclonales, des niveaux d'immunoglobulines anormaux et des infections récurrentes chez les membres des familles de patients avec une Macroglobulinémie de Waldenström.**

Beaucoup de participants aux Forums Educatifs d'IWMF sont familiarisés avec cette étude financée par la Fondation, étude actuellement en cours dans le laboratoire de recherche sur la MW du Dr Treon à l'Institut du Cancer Dana-Farber de Boston. Utilisant des échantillons de sang et de l'ADN de cellules de joues collectés chez des membres au premier et second degré de familles de patients WM, les investigateurs évaluent les prédispositions familiales à la MW. Parmi les membres des familles de patients qui ont une MW et une histoire familiale de troubles concernant les lymphocytes B (la fréquence familiale des problèmes de lymphocytes B est rencontrée chez plus de 20% des patients présentant une MW), on a noté une incidence élevée d'infections des sinus récurrentes, des niveaux d'IgA anormalement bas, et des niveaux élevés d'IgM ont été observés, aussi bien qu'une incidence 10 fois plus élevée des gammopathies monoclonales (des MGUS non diagnostiquées ont été notées chez 23 % des familles des MW). Des études moléculaires ultérieures évaluant la base génétique sous-jacente pour ces observations sont actuellement en voie de réalisation dans le laboratoire du Dana-Farber. Suite à cette recherche (et d'autres recherches en cours dans beaucoup d'autres laboratoires du monde entier), il apparaît maintenant qu'il y aurait des facteurs héréditaires potentiellement différents pour ce qui est provisoirement présenté comme des "sous-types" de MW.

## **Session II – Bases génétiques et pathogénèse de la MW et des affections liées à l'IgM**

- Dr. Linda M. Pilarski : **les origines de la Macroglobulinémie de Waldenström**

Les facteurs génétiques intervenant dans la MW impliquent probablement des gènes et [allèles](#) héréditaires, et pourraient aussi inclure des mutations génétiques acquises par les individus

pendant leur vie, qui mèneraient au développement de la MW. Le laboratoire du Dr. Pilarski à l'Université d'Alberta, Canada (créé en partie par l'IWMF), étudie le gène de l'hyaluronate synthase (HAS1) dans les cellules normales et les cellules malignes des patients touchés par la MW. Le gène HAS1 synthétise l'acide hyaluronique, une grosse molécule de structure impliquée dans la croissance et l'étendue du cancer. Une réplication anormale du gène HAS1 a été identifiée dans la MW, et les variantes anormales des gènes HAS1 en résultant produisent une molécule biologiquement active, qui semble être impliquée dans la transformation d'une cellule normale en une cellule maligne typique de la MW. 100% des lymphocytes B caractéristiques de la MW présentent la mutation HAS1. Des mutations acquises de l'HAS1 se rencontrent aussi bien dans les cellules malignes que dans les cellules souches non malignes appelées « progéniteur CD34+ ». Ceci laisse supposer que les anomalies sur le gène HAS1 précèdent le développement des cellules malignes, et contribuent aussi bien à la transformation initiale des cellules en cellules de MW, qu'à la progression de la maladie. La recherche de mutations du gène HAS1 pourraient permettre aux cliniciens d'identifier quels patients MGUS seraient susceptibles de développer une MW.

Afin d'étudier les cellules souches cancéreuses dans la MW, l'équipe du Dr Pilarski a également développé un système de culture des cellules en 3D, qui mime le micro-environnement de la moëlle osseuse dans la MW. Ce fascinant modèle en 3D permet d'étudier la croissance des cellules dans la MW, et de mettre à portée les mystérieuses cellules souches cancéreuses de la MW. Le développement plus approfondi et l'amélioration de ce modèle permettront aux chercheurs de déterminer la sensibilité de la MW aux nouveaux médicaments et traitements.

- Dr. S. Sahota: **Le CD 27 dans la définition par le lymphocyte B mémoire des origines de la MW**

Des mutations sur les régions variables des gènes des immunoglobulines (VH) suite à une exposition à un antigène sont nécessaires au développement des lymphocytes B mémoires. Il existe un taux important de mutation VH au sein des cellules MW. Cependant, on a récemment constaté l'absence de mutations VH dans les cellules de différents individus atteints de MW. On envisage désormais l'existence de deux formes de MW : dans 95% des cas les gènes VH ont subi des mutations, dans les 5% restants il n'y pas de mutation. Dans le type muté, significativement plus fréquent, on constate désormais la présence dans les cellules-filles de mutations permanentes en cours. Il en résulte ainsi des différences génétiques ou des variations intraclonales au sein même d'une population cellulaire tumorale spécifique. De plus, certaines de ces cellules filles génétiquement différentes peuvent transformer leur production d'IgM en IgA ou IgG, un évènement qu'on pensait impossible jusqu'à présent. On suppose que le marqueur moléculaire CD27, impliqué dans l'activation des cellules-B, serait présent à la surface de toutes les cellules-B mémoire. Cependant, le Dr Sahota et son équipe ont pu identifier des lignées cellulaires MW issues de cellules-B mémoire CD27+ve ou CD27-ve. Une analyse génétique de la population spécifique de cellules-B mémoire IgM+CD27- a révélé de faibles taux de mutations. Ces cellules IgM+CD27-, placées en conditions favorables et suite à des mutations oncogéniques, pourraient entraîner l'apparition de la MW. Ces conclusions remettent en question le développement de toutes les tumeurs MW à partir de lymphocytes B mémoires normales (CD27+ve). Cette étude génétique complexe démontre essentiellement que le caractère mutatif des gènes VH est un marqueur bien plus représentatif de l'origine de la MW que l'expression de CD27, étant donné que certaines cellules B pourraient exprimer le marqueur CD27 simplement lors du développement de la tumeur. Le caractère mutatif du gène VH peut

aussi suggérer un schéma autre que la lignée des cellules B mémoires comme origine de certaines des tumeurs MW. L'origine précise des cellules de MW reste difficile à trouver.

- Dr. Dr.F. Nguyen-Khac : **Anomalies cytogénétiques d'une cohorte de 120 patients non traités, inscrits dans l'essai WM1 ; prévalence de la trisomie 4.**

Une étude sur 120 patients non traités atteints de la MW a été menée en France, à l'aide de techniques de recherche génétique. L'âge moyen des patients était de 66 ans, le ratio hommes/femmes de 2 pour 1, et l'infiltration de la moelle osseuse de 53% en moyenne. Parmi les 45% d'individus testés dont l'analyse chromosomique révélait des anomalies, l'anomalie la plus couramment décelée était une « pièce manquante » du chromosome 6 (délétion 6q), suivie de 14% de **trisomie 4** (3 copies du chromosome 4 au lieu des 2 dans le cas normal) ou une trisomie 4 partielle et d'autres anomalies. A l'aide de techniques d'analyse plus poussées telle que la technique d'hybridation fluorescente in situ, **FISH** (ou *fluorescent in situ hybridization*), des délétions spécifiques en 6q21 ont été observées chez 26% des individus. La délétion 6q est l'anomalie génétique la plus fréquemment retrouvée dans la MW. On retrouve également la trisomie 4 chez 14% de ces patients MW (qui n'est pas retrouvée dans les autres affections à lymphocyte B malignes). Les anomalies chromosomiques dans la MW sont par conséquent spécifiques à cette maladie, et diffèrent de celles retrouvées dans les autres néoplasies à lymphocytes B.

- Dr. M. Eurelings : **Aberrations cytogénétiques dans la polyneuropathie associée à la gammopathie monoclonale à IgM.**

Les patients atteints de gammopathie monoclonale et affectés également par une neuropathie sont plus à même de développer une MW que ceux non touchés par une neuropathie. Une petite étude menée aux Pays-Bas a rassemblé 12 patients avec une IgM-MGUS et 10 patients avec une MW asymptomatique, tous porteurs d'une neuropathie. Aucune anomalie chromosomique n'a été décelée chez les 12 patients avec une IgM-MGUS. Parmi les 10 patients avec une MW, 4 d'entre eux ont présenté des anomalies sur leurs gènes codant les immunoglobulines. Dans la MW, les gènes des immunoglobulines (VH) sont impliqués dans la neuropathie. Un des points les plus intéressants est que nombre de ces gènes VH mutés sont liés à la réponse immunitaire aux infections bactériennes. Ceci suggère la possibilité qu'un évènement antigénique (une infection bactérienne par exemple) puisse déclencher le développement des neuropathies à IgM observées chez 30% des patients MW.

- Dr. E. Braggio: **Les anomalies NF-κB dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

Dans cette étude financée par l'IMWF, l'analyse s'est portée sur les gènes impliqués dans la production du facteur nucléaire kappa B (NF-κB). Le NF-κB joue un rôle dans la production de centaines de biomolécules impliquées dans l'inflammation, l'immunité, la croissance et la mort cellulaire (ou **apoptose**). Le NF-κB a également une incidence dans le développement de la MW, bien que son rôle exact demeure peu compris. Grâce à l'utilisation de techniques génétiques sophistiquées, le Dr. Braggio (*Mayo Clinic, Scottsdale Arizona*) a constaté que deux gènes importants, le *TNF receptor-associated factor 3* (TRAF3) et le *tumor necrosis factor alpha-induced protein 3* (A20/TNFAIP3) s'avèrent inactivés chez les patients MW, ce qui entraîne une production accrue de NF-κB. Cette production provoque à son tour l'activation de voies biochimiques complexes et des interactions au sein du micro-environnement de la moelle osseuse MW. L'identification de mutations génétiques affectant les voies métaboliques du NF-κB pourrait permettre d'identifier les patients susceptibles de

bénéficier du traitement par le Velcade (le Velcade est un inhibiteur puissant des voies métaboliques du NF- $\kappa$ B). Ceci constituerait un exemple de thérapie individualisée

### **Session III - Bases Génétiques et pathogénèse de la MW et troubles liés à l'IgM**

- Dr R. Garcia-Sanz : **Réarrangements du gène d'immunoglobuline dans la Macrolobulinémie de Waldenström.**

Cette vaste étude espagnole sur les réarrangements dans les segments DJH et VDJH des gènes des immunoglobulines chez 56 patients MW symptomatiques, 36 patients MW asymptomatiques et 14 patients IgM-MGUS, met en évidence des mutations génétiques importantes retrouvées dans ces maladies apparentées. Les segments de gènes les plus fréquemment examinés dans la MW étaient VH3 et VH3-23, qui diffèrent manifestement des cellules-B normales. Le segment de VH3-23 en particulier diffère de celui de la LLC (leucémie lymphoïde chronique), mais ressemble à celui du MM (myélome multiple), ce qui renforce les ressemblances proposées entre la MW et le MM, en opposition aux études suggérant que le MM et la LLC sont des maladies étroitement liées. Une observation intéressante montre que la présence d'une mutation du segment VH3-23 est généralement retrouvée chez des patients MW avec un niveau élevé d'IgM, des plaquettes sanguines normales, une infiltration de la moëlle osseuse faible et une maladie généralement plus indolente. L'absence de mutation du segment VH3-23 semble indiquer un pronostic plus mauvais. Comme il a déjà été mentionné dans une précédente étude présentée à cette conférence, il semble que nous pouvons maintenant affirmer que la commutation de classe (IgM vers IgG/IgA), longtemps considérée comme impossible dans la MW, est en fait possible. Cette étude suggère aussi que la variation intraclonale (des cellules MW à l'intérieur d'une tumeur MW produisant différentes IgM), qu'on avait imaginé aussi être absente dans la MW, est maintenant possible.

- Dr S. Adamia : **Etude des profils d'expression de microARN par criblage à haut débit : Identification de microARNs avec des rôles potentiels pathogéniques dans la Macrolobulinémie de Waldenström**

Cette recherche d'avant-garde du Dr. Adamia, précédemment rattaché au laboratoire du docteur Pilarski à l'Université d'Alberta, Canada, et maintenant à l'Institut du Cancer Dana-Farber à Boston, MA, évalue le rôle des microARNs dans la MW. Les microARNs (miRs) sont les petites molécules d'ARN qui règlent la production des protéines. Des tests de microARNs ont été réalisés chez 13 patients atteints de MW, 79 atteints de MM et 13 patients sains. Les résultats font apparaître une sur-régulation aussi bien qu'une sous-régulation significative des miRs spécifiques dans les cellules CD19+MW de patients MW, en comparaison avec des patients indemnes. Il apparaît que quelques uns des miRs en question sont impliqués dans des voies métaboliques critiques responsables de l'apoptose (mort de la cellule), de la différenciation de la cellule, ou encore, de la prolifération et de la survie de la cellule, dans la MW. Les microARNs pourraient être des cibles potentielles pour de futurs traitements.

- Dr. L. Xu : **R-Azacytidine inhibe le signal de TORC1 (complexe 1 de la cible de la rapamycine chez les mammifères) et induit l'apoptose dans la Macrolobulinémie de Waldenström**

Le produit 5-Azacytidine (5-AzaC) a été approuvée par le FDA pour le traitement des [\*syndromes myélodysplasiques \(MDS\)\*](#). Le Dr Lu, membre de l'équipe de recherche du Dr. Treon à l'Institut du Cancer Dana-Farber à Boston, a étudié l'effet du 5-AzaC sur des cellules de MW. Le 5-AzaC est très efficace *in vitro* sur les cellules BCMW1 de la MW. Le 5-AzaC induit aussi la mort cellulaire dans des échantillons de cellules (de patients) MW mais n'a pas montré d'effets indésirables significatifs sur les leucocytes de donneurs sains. Le 5-AzaC inhibe la voie moléculaire mTORC1 (impliquée dans la régulation de la croissance, de la prolifération, de la motilité et de la survie cellulaires, ainsi que dans la synthèse protéique). La combinaison du 5-AzaC avec le produit expérimental RAD001 (actuellement utilisée dans des expérimentations cliniques pour la MW) est une combinaison considérée potentiellement très efficace dans la MW.

- Dr. S. Ansell : **Rôle de CCL5 et de l'interleukine-6 dans la biologie de la Macroglobulinémie de Waldenström**

Cette recherche importante du Dr Ansell, financée par l'IMWF, à la Clinique Mayo de Rochester, MN, a étudié le rôle de l'interleukine-6 (IL-6) dans la MW. Les [\*interleukines\*](#) sont un groupe de [\*cytokines\*](#) (des molécules messagères) libérées par les leucocytes. Le Dr. Ansell a confirmé que l'IL-6 est significativement élevée chez des patients MW en comparaison avec des patients indemnes et il a aussi constaté que les niveaux de la cytokine CCL5 (qui régule la sécrétion d'IL-6) sont élevés dans la MW. Des cellules du tissu conjonctif (cellules stromales) et des cellules MW de la moëlle osseuse de patients MW ont été testées afin d'évaluer leur capacité à sécréter l'IL-6. Tous les types de cellules ont sécrété l'IL-6, les cellules stromales en sécrétant le plus. L'étude a également révélé que la cytokine CCL5 augmente significativement la sécrétion de l'IL-6 des cellules stromales et des cellules MW. L'IL-6 semble avoir un effet mineur sur la prolifération des cellules, mais n'a aucun effet sur la viabilité de la cellule. Toutefois, l'IL-6 augmente véritablement la sécrétion IgM des cellules MW dans une relation dose-dépendante. Des produits ciblant CCL5, la sécrétion d'IL-6, ou la voie moléculaire de l'IL-6 pourraient se révéler un jour utiles pour les patients MW.

- Dr. T. Giordano : **Rôle de l'hépatite C dans la Macroglobulinémie de Waldenström.**

Approximativement 2 % de la population mondiale est infectée par le Virus de l'hépatite C (HepC). Cette infection virale chronique est la cause la plus courante de la cryoglobulinémie, plus particulièrement de la cryoglobulinémie mixte. Le virus HepC peut infecter des lymphocytes B et par la suite augmenter le risque de développer un lymphome non-Hodgkinien de 20 %. Bien que l'infection chronique par le virus HepC ne soit ni nécessaire ni suffisante pour le développement de la MW (malgré un risque trois fois supérieur), des recherches plus approfondies sur les liens présumés entre l'hépatite C et la MW pourraient aider à expliquer les étapes menant au développement de la MW.

- Dr. O. Landgren : **Immuno-stimulation chronique et Macroglobulinémie de Waldenström consécutive.**

Comme constaté dans l'étude précédente, certaines maladies auto-immunes et infectieuses sont associées à un risque accru de lymphomes non-Hodgkiniens (NHL). Il a été suggéré qu'une inflammation chronique pourrait augmenter le risque de développer la MW. La présente étude a évalué le rôle d'une grande variété d'immuno stimulations chroniques associées à la MW chez quatre millions d'anciens combattants américains (*Veterans*). Avec

un suivi allant jusqu'à 27 ans, 361 cas de MW ont été identifiés. Dans cette étude épidémiologique traitant des facteurs de risque de la MW, la plus importante réalisée jusqu'à maintenant, un risque accru de développer la maladie a été identifié chez des personnes possédant un historique de maladies autoimmunes (particulièrement la maladie de Sjögren, (risque 13 fois supérieur), des auto-anticorps (2 à 3 fois plus), l'hépatite B (5,5 fois), le HIV (12 fois) et les infections à Rickettsie (3,4 fois). L'incidence de la MW tous âges confondus était de 0.34/100 000 personnes par an. Comme suggéré dans d'autres études, l'exposition aux traitements immuno-modulateurs, la stimulation antigénique chronique du système immunitaire, voire même certaines vaccinations peuvent augmenter le risque de MW.

#### **Session IV – Micro environnement et régulation immunitaire dans la MW**

- Dr. E. Hatjiharissi : **Analyse des profils d'expression génique des cellules malignes et de leur microenvironnement dans la Macroglobulinémie de Waldenström : implications thérapeutiques.**

La moëlle osseuse est infiltrée par une population maligne de petits lymphocytes et de cellules lymphoplasmocytaires (CD19+CD138-), comme de plasmocytes matures (CD19- CD138+). L'étude des profils d'expression de gène des cellules médullaires de patients MW et de donneurs sains a révélé un nombre de gènes surexprimés dans les cellules tumorales MW. Beaucoup de ces gènes surexprimés (comme Bcl-2, TACI, CD-40 et d'autres) sont impliqués dans les voies moléculaires de la survie, de la prolifération et de la mort cellulaire. Le micro-environnement de la MW inclut également des cellules stromales (cellules non cancéreuses de tissus conjonctifs comme les fibroblastes, les mastocytes, etc.) qui contribuent à la croissance et à la prolifération des cellules tumorales MW. Il n'est pas surprenant que ces cellules stromales aient un profil d'expression génique qui montre une surexpression des gènes impliqués dans la production de cytokines, dans la prolifération cellulaire, ainsi que d'autres. Ces découvertes soulignent le rôle très important joué par le microenvironnement dans la croissance et la survie tumorale. Nombre de ces gènes surexprimés peuvent un jour devenir les cibles d'agents thérapeutiques.

- Dr. E. Terpos : **L'angiogénèse dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

La formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogénèse) est une caractéristique importante de nombreuses maladies hématologiques. Une étude précédente a montré que l'accroissement de la densité des vaisseaux sanguins (angiogénèse intermédiaire ou de haut grade) chez 30% des patients MW était faiblement corrélée avec le taux d'infiltration médullaire et, plus important, n'avait pas d'incidence sur la survie du patient. Ce groupe de recherche grec a mesuré les niveaux de cytokines angiogéniques (molécules messagères qui stimulent la formation de vaisseaux sanguins) dans le sérum de patients MW se situant à des étapes différentes de la maladie.

Les patients MW ou IgM-MGUS avaient des niveaux accrus de cytokines angiogéniques (angiogénine, angiopoïétine-1, angiopoïétine-2). Les niveaux d'angiogénine étaient corrélés avec le stade de la maladie : niveaux accrus (en comparaison d'individus en bonne santé) dans l'IgM-MGUS et la MW non traité ; réduits chez les patients MW en rémission, et de nouveaux accrus chez les patients MW réfractaires ou en rechute. Les niveaux de cytokine angiogénique étaient également corrélés aux niveaux de l'albumine, de la beta-2-microglobuline, de l'hémoglobine et au degré de lymphadénopathie. Les auteurs rapportent que des niveaux élevés d'une puissante chimiokine macrophage (attirant les globules blancs)

entraînent également une angiogénèse accrue dans plusieurs maladies malignes, incluant la MW. En effet, les patients MW ayant un niveau élevé de chimiokine MIP-1alpha ont également un niveau élevé de macrophages dans la moelle osseuse : ce qui en retour conduit à une angiogénèse. (Note : les agents thalidomide et lenalidomide (revlimid) sont des agents anti-angiogénèse).

- Dr. E. Ocio : **Comparaison immunophénotypique de l'IgM-MGUS et de la Macroglobulinémie de Waldenström.**

Les différences entre les immunophénotypes (présence de marqueurs de protéines sur les membranes cellulaires, comme CD20, CD52) dans les prélèvements médullaires de 210 patients MW et 60 IgM-MGUS ont été étudiées. Comme on s'y attendait, une infiltration accrue de lymphocytes-B et de cellules lymphoplasmocytaires fut relevée dans la moelle osseuse des patients MW. Les plasmocytes constituaient seulement 2% de la population cellulaire dans la MW et l'IgM-MGUS, et les mastocytes étaient augmentés dans la MW. En ce qui concerne l'analyse phénotypique, l'expression de CD22, CD25 et CD27 sur les lymphocytes-B était accrue dans la MW symptomatique, suivie par la MW asymptomatique et était la plus faible dans l'IgM-MGUS. Par ailleurs, l'analyse des plasmocytes montra des résultats opposés pour CD19 et CD45. La présence du marqueur CD20 sur les plasmocytes était intéressante : 40% dans la MW symptomatique, 17% dans la MW asymptomatique, et 9% dans l'IgM-MGUS. Chez les individus en bonne santé les plasmocytes sont généralement CD20 négatifs. Les lymphocytes-B des patients IgM-MGUS exprimaient plus fortement CD20, CD38 et CD5.

- Dr. N. Munshi : **Voie moléculaire TH17 et cytokines pro- inflammatoires associées dans la Macroglobulinémie de Waldenström (MW).**

Le dysfonctionnement immunitaire est une caractéristique de la MW et du MM. L'hypogammaglobulinémie (faibles niveaux des immunoglobulines/anticorps normaux), les réponses inappropriées aux vaccins, ainsi que dysfonctionnements des lymphocytes T et B, sont courants dans la MW. Les cellules TH17 sont des sous-ensembles des cellules-T auxiliaires (*helper* en anglais) qui produisent l'interleukine 17 et qu'on suppose impliquées dans le développement de l'immunité normale comme des maladies auto-immunes. Les cellules TH17 sont diminuées dans la MW, à l'inverse du MM. Les niveaux de cellules auxiliaires plus courantes TH1 et TH2 étaient également réduits dans la MW par rapport aux individus en bonne santé. Les niveaux des cytokines importantes liées à l'immunité (IL-2, IL-5 et GM-CSF) étaient élevés dans la MW comme l'étaient certaines cytokines associées aux TH17 (IL-1-beta et IL-17). Les cellules TH17 des patients MW paraissent moins réceptives aux stimulus immunitaires. Les dysfonctions immunitaires dans la MW semblent être des processus assez différents de ceux observés dans le MM.

- Dr. D. Joshua : **Immunité cellulaire T dans la Macroglobulinémie de Waldenström et dans le myélome.**

Les cellules-T du système immunitaire (un sous ensemble de globules blancs) aident à maintenir les tumeurs MW indolentes. La transformation en un lymphome plus agressif est parfois observée dans la MW après que ces cellules-T aient été réduites par des agents chimiothérapeutiques comme cladribine et fludarabine. Le transfert de matériaux membranaires entre cellules-T (par exemple, le transferts de récepteurs de cellules-T tels que CD80 et CD86) est appelé trogocytose. Ce mécanisme fascinant de communication entre

cellules-T auxiliaires et cellules-T cytotoxiques est peut-être une manière par laquelle les cellules tumorales peuvent échapper à leur détection par le système immunitaire de l'organisme. La trogocytose peut conduire à la suppression des cellules-T cytotoxiques tueuses et ainsi réduire la suppression tumorale. Les cellules Treg (qui ont subi une trogocytose) sont rencontrées couramment dans le MM (30% des patients MM) et indiquent un plus mauvais pronostic. Dans cette étude on n'a pas trouvé de trogocytose décelable dans les échantillons sanguins de 11 patients MW. Ces résultats confortent le concept selon lequel, dans la MW, les cellules-T contrôlent la maladie.

### **Session V : Pronostic, marqueurs prédictifs et de réponse au traitement dans la MW**

- Dr P. Morel : **Projet d'index pronostique international de la Macroglobulinémie de Waldenström**

Les chercheurs et les cliniciens ont besoin d'une classification valide en stades, dans la WM, qui permette d'établir un pronostic au cours des étapes successives du processus de la maladie. Le Système International de Classification en Stades pour la MW (ISSWM) a été développé à l'origine pour les patients MW initialement traités avec chlorambucil ou fludarabine principalement. Avec l'apparition de nouvelles thérapies, en particulier les anticorps monoclonaux comme rituximab, ce système de stades a été réévalué et utilisé ultérieurement pour s'appliquer à l'identification des patients à haut risque dans les phases avancées de la maladie. Le système de stades ISSWM est actuellement défini de la manière suivante. En utilisant la combinaison de caractéristiques telles que l'âge > 65 ans, Hgb < 11.5 g/dL, nombre de plaquettes sanguines <  $100 \times 10^9/L$ , B2M > 3 mg/L et Protéine M > 7.0 g/dL, le **risque faible** est défini par un patient âgé de 65 ans ou plus qui a au maximum une autre caractéristique défavorable; le **risque élevé** est défini par la présence de plus de 2 caractéristiques défavorables; les patients restants avec 2 caractéristiques défavorables plus l'âge > 65 ans ont été classés en **risque intermédiaire**.

- Dr P. Chang : **Pertinence pronostique de la délétion de 6q dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

La présence, habituelle dans la MW, de l'anomalie chromosomique cytogénétique sur le bras long du chromosome 6 (amputation du bras long de 6q) a été notée chez 41,6 % des 77 patients MW dans cette étude canadienne. Il n'y avait aucune liaison entre les patients ayant une délétion du 6q avec : l'âge, le sexe, le niveau d'hémoglobine, le nombre de plaquettes sanguines, la viscosité du sérum, la beta2 microglobuline, l'albumine, le niveau d'IgM et le degré d'infiltration de la moëlle osseuse. Les patients avec délétion du 6q avaient un niveau élevé de protéine C- réactive. 93 % des patients avec délétion du 6q ont été traités, tandis que 80 % des patients sans délétion l'étaient également. Il n'y a eu aucune différence significative de temps jusqu'à la mise en place d'un premier traitement non plus que dans la durée totale de survie dans l'un ou l'autre groupe de patients. Cette étude suggère que le résultat clinique dans la MW n'est pas influencé par la présence ou l'absence de la délétion du 6q.

- Dr J. Feuillard : **Différenciation des plasmocytes dans les lymphomes indolents des zones marginales.**

Cette étude très complexe réalisée en France a cherché à élucider les ressemblances et les différences entre deux lymphomes indolents très proches : la MW et les lymphomes de la

zone marginale (MZL). Ces deux types de lymphomes sont souvent très difficiles à distinguer l'un de l'autre et le diagnostic pathologique est parfois une véritable gageure. Il est, cependant, très important de les différencier, particulièrement lorsque le traitement et le pronostic sont concernés. Les lymphomes indolents comme MW, MZL et particulièrement ceux provenant de la rate (S-MZL), sont censés provenir de la zone marginale d'organes lymphoïdes secondaires (comme la rate, les ganglions, etc). La zone marginale est une région entre la pulpe blanche (principalement les leucocytes) et la pulpe rouge (principalement les globules rouges) de la rate. Elle est composée surtout de lymphocytes B mémoire T-dépendants et de deux autres types de lymphocytes B: les lymphocytes B naïfs qui répondent aux antigènes T-dépendants et des lymphocytes B indépendants. Ces types de tumeur ont été évalués en utilisant des techniques très sophistiquées appliquées aux caractéristiques physiques, aux produits de transcription de gène d'ADN, aux segments de gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGHV) ainsi qu'aux types de différenciation des plasmocytes selon les stades d'évolution. On a suggéré que la stimulation antigénique chronique était probablement impliquée dans le développement de MZLs des organes lymphoïdes secondaires. Les résultats de cette étude semblent indiquer que la MW et le S-MZL ont non seulement des mécanismes différents de transformation, mais proviennent aussi de compartiments lymphocytaires avec deux histoires différentes d'exposition antigénique.

- **Dr E. Kastiris: Pronostic chez les patients MW jeunes et âgés**

Bien que, dans la MW, l'âge médian au diagnostic soit de 70 ans, les caractéristiques concernant la maladie et les résultats de traitement chez les jeunes patients (< 50 ans) ou chez les patients très âgés (> 75 ans) avec une MW symptomatique ne sont pas bien connus. L'âge avancé (> 65 ans) est une particularité pronostique défavorable reconnue dans la MW. Cette étude a analysé les données de 240 patients MW précédemment non traités, symptomatiques, qui ont par la suite subi le traitement : 9 % avaient moins de 50 ans et 20 % plus de 75 ans. Les caractéristiques cliniques et de laboratoire retenues étaient identiques pour tous les patients de l'étude, comme l'était le traitement initial utilisé (chlorambucil, analogues de nucléoside ou rituximab). Des réponses partielles ont été observées chez 68 % des jeunes, 58 % des patients d'âge moyen (entre 50-75 ans) et chez 56 % des patients plus âgés; la médiane de survie totale n'a pas pu être déterminée chez les jeunes patients (supérieure à la durée de suivi de l'étude. ndt), tandis qu'elle était de 113 mois pour les patients d'âge moyen et seulement 53 mois pour des patients de plus de 75 ans. Les chercheurs ont reconnu que les patients plus âgés étaient soumis à une augmentation de la mortalité liée à des causes sans relation avec la maladie (accident vasculaire cérébral, crise cardiaque, etc..) et ont réalisé les ajustement correspondants. Néanmoins, malgré des caractéristiques cliniques et de laboratoire semblables et la réponse au traitement pour toutes les tranches d'âge, la survie des plus vieux patients (> 75 ans) est significativement plus courte que celle des moins âgés (50-75) ou des très jeunes patients (< 50). Les patients âgés ont été traités avec Rituxan plus souvent que les autres tranches d'âge et sont cependant restés plus vulnérables à la mortalité liée au traitement.

- **Dr. R. Owen Les difficultés d'évaluation de la réponse au traitement dans la MW**

La majorité de cancérologues compte sur la mesure du niveau d'IgM sérique pour évaluer la réponse au traitement chez les patients MW. Malheureusement, nous sommes maintenant bien conscients que les niveaux de l'IgM ne sont pas représentatifs de la charge tumorale totale. En outre, on ne voit pas souvent de réponses maximales moins de 6 mois après l'achèvement de

la thérapie (18 mois avec des analogues des purines : fludarabine). La tumeur MW comprend des lymphocytes, des plasmocytes (et même des cellules « lymphoplasmocytaires » intermédiaires). Le composant lymphocytaire domine chez la majorité des patients avec une signature immunophénotypique caractéristique : sIgM + CD20 + sCD79 + CD52 + CD138-COX2-; le composant plasmocytaire est : cIgM + CD20- cCD79 + CD52- CD138 + COX2 +. La thérapie par anticorps monoclonal avec l'un ou l'autre : alemtuzumab (Campath - CD52) ou rituximab (Rituxan - CD20) aboutit à réduire les lymphocytes B, mais ne semble pas détruire les plasmocytes. Les patients traités avec fludarabine (ou d'autres analogues de nucléoside) montrent aussi une réduction sélective des lymphocytes dans les études de moelle osseuse. Certains des patients peuvent avoir été considérés potentiellement comme non-répondeurs si le niveau de l'IgM sérique a été pris en compte à court terme comme marqueur pour mesurer la charge tumorale; dans de nombreux cas en effet les niveaux de l'IgM baissent vraiment significativement seulement 6 à 12 mois plus tard. Le niveau de l'IgM sérique n'est donc pas toujours une bonne indication de réponse au traitement et la répétition des biopsies de moelle osseuse reste l'étalon or pour la confirmation de l'état réel de la maladie (particulièrement après traitement par des anticorps monoclonaux et/ou des analogues des purines). Le dosage des chaînes légères libres sériques (SFLC) est un dosage utile car la majorité de patients avec une MW symptomatique a des résultats anormaux. Les études du MM (myélome multiple) ont montré que le dosage de SFLC est un indicateur de valeur de première réponse au traitement, mais pas un indicateur fiable de réponse complète. La persistance de plasmocytes chez le patient MW après le traitement peut aussi compromettre l'utilité de ce dosage dans cette maladie.

Le dosage sophistiqué de la [cytométrie en flux](#) capable de détecter de faibles niveaux de cellules tumorales circulantes peut aussi être utile dans la détermination de la première réponse au traitement.

- **Dr. G. Yang.: Le CD27 soluble est un marqueur fidèle de la charge de la maladie et il n'est pas affecté par le pic d'IgM (IgM flare) induit par le Rituximab non plus que par la plasmaphérèse chez les patients avec une Macroglobulinémie de Waldenström.**

Les niveaux d'IgM sériques sont habituellement utilisés dans la MW pour évaluer l'état de la maladie aussi bien que la réponse au traitement. L'évaluation précise de la réponse au traitement peut être compliquée par un pic brutal d'IgM, phénomène souvent rencontré quand on utilise l'anticorps monoclonal rituximab. Le retrait d'IgM sérique par la plasmaphérèse peut aussi avoir un impact sur l'évaluation clinique du patient MW. Les chercheurs du laboratoire du Dr Treon à l'Institut du Cancer Dana-Farber à Boston ont testé la protéine soluble CD27 (sCD27) comme marqueur d'état de la maladie MW. La protéine sCD27 est un membre du "facteur de nécrose de tumeur" (TNF) famille de cytokines très importante sécrétées par les cellules MW. Cette biomolécule, qui est élevée chez les patients ayant une MW, soutient la croissance de la tumeur MW dans le micro-environnement de la moelle osseuse par l'induction de CD40L sur les mastocytes (voies moléculaires sCD27, CD70, April, CD40L, CD40, TACI, BCMA). En utilisant des analyses de sang spécifiquement prévues, on a évalué le niveau de sCD27 chez des patients MW qui avaient : la maladie stabilisée ou en progression, ou qui présentaient un pic d'IgM induit par rituximab, et aussi chez des patients en pré et post plasmaphérèse (dosage après 48h). Les résultats de ces observations ont révélé que le changement de sCD27 suit de près la modification des niveaux d'IgM chez les patients avec une maladie stable, progressive, ou répondant au traitement. Cependant, les niveaux de sCD27 ont été en fait réduits chez les patients qui ont éprouvé un pic d'IgM et étaient fondamentalement inchangés chez un patient ayant subi la

plasmaphérèse. Cette étude suggère que le niveau de sCD27 est un marqueur précis de l'état de la maladie et n'est pas affecté chez les patients subissant un traitement avec rituximab ou une plasmaphérèse.

## **Session VI : Le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström**

- Dr. M. Dimopoulos : **Thérapies de la Macroglobulinémie de Waldenström basées sur rituximab.**

L'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab est efficace en monothérapie comme en combinaison avec d'autres chimiothérapies chez les patients MW, traités antérieurement ou non. La combinaison rituximab et analogues de nucléosides (fludarabine, cladribine, etc.) donne des taux de réponse élevés et s'avère très utile lorsqu'un contrôle rapide de la maladie est nécessaire. L'addition de rituximab à deux sessions standard de cladribine (2Cda) peut doubler la durée de rémission. Combiné avec des agents tels que dexaméthasone et cyclophosphamide, un taux de réponse global (ORR, overall response rate) de 83% est observé. Le traitement combiné R-CHOP aboutit à un taux de réponse global de 91%. Ces traitements de première intention, non toxiques pour les cellules souches, sont utilisables au bénéfice de patients pour lesquels une collecte de cellules souches peut être une option. Le médicament immunomodulateur thalidomide combiné à rituximab donne un taux de réponse globale (ORR) de 78% et un temps médian jusqu'à la rechute (TTP, Time To Progression) pour les patients ayant pu être évalués de 35 mois. Des réductions de doses et des discontinuités dans la prise de thalidomide ont été nécessaires chez tous les patients en raison des effets secondaires. De façon similaire la combinaison du médicament immunomodulateur lenalidomide avec rituximab a donné un ORR de 67% et un TTP médian de 15,6 mois. Une fois de plus, les effets secondaires, en particulier une anémie significative, posent la question de savoir si ce traitement est approprié pour la MW. La combinaison rituximab et bortezomib (Velcade) +/- d'autres produits est actuellement étudiée activement en essais cliniques. Rituximab, bortezomib et dexaméthasone en thérapie initiale des patients MW aboutit à un ORR de 96% incluant 17% de réponses complètes. Bien que le temps de réponse médian soit rapide (1,1 mois) le développement de neuropathies périphériques est significatif. En conséquence la combinaison de rituximab avec des doses réduites de bortezomib est en cours d'évaluation.

- Dr. M. Ghilmini : **Maintenance rituximab du lymphome indolent**

La toxicité des traitements a toujours été un facteur limitant dans les études antérieures concernant la chimiothérapie de maintenance. L'objectif primaire d'un traitement de maintenance est de prolonger la rémission. Le développement de rituximab a maintenant permis de reprendre un traitement de maintenance dans les lymphomes indolents. L'immunothérapie rituximab paraît sans danger, a des effets secondaires minimaux chez la plupart des patients et elle est capable de prolonger rémission et survie globale. Donnée après une chimiothérapie, une immunothérapie ou une greffe de cellules souches, la thérapie de maintenance améliore la qualité de la réponse, qu'elle soit appliquée sur une courte période (consolidation rituximab) ou durant des années (maintenance rituximab). Le programme initial de maintenance le plus courant de 4 semaines de rituximab tous les 6 mois durant deux années a un effet significatif sur la survie sans rechute. Des perfectionnements ultérieurs, basés sur les propriétés pharmacocinétiques du rituximab, conduisent à l'administration d'une seule perfusion de rituximab tous les 2-3 mois durant 1-2 ans. Ce nouveau programme a

également prouvé son efficacité en prolongeant la survie sans rechute et la survie globale dans une étude européenne. La plupart des cliniciens s'accordent sur un niveau sérique optimum de 25µg/ml ; cependant il y a controverse sur le fait qu'une seule dose de 375 mg/m<sup>2</sup> de rituximab tous les 2 ou 3 mois soit ou non nécessaire pour maintenir la concentration sérique idéale. La préoccupation principale dans les traitements à long terme est la diminution prolongée des lymphocytes B normaux et la réduction des immunoglobulines circulantes. Cependant il n'a pas été constaté d'augmentation d'infections ou de tumeurs secondaires. La maintenance rituximab a été étudiée principalement pour le lymphome folliculaire et a démontré son efficacité en consolidation et en maintenance à long terme. Les témoignages augmentent qui prouvent que le traitement en maintenance est efficace pour d'autres lymphomes indolents incluant la MW. Un essai clinique de maintenance Rituxan de la MW, attendu de longue date, semblerait logiquement devoir être la prochaine étape.

- Dr. E. Morra : **Thérapies combinées de la Macroglobulinémie de Waldenström à base de fludarabine**

L'analogue de nucléoside fludarabine est communément utilisé dans la MW, comme agent seul ou en combinaison avec d'autres agents actifs. La fludarabine (F) a été comparée à une combinaison de cyclophosphamide (C), doxorubicine et prednisone, et a démontré des taux et durées de réponses supérieurs. La combinaison fludarabine et cyclophosphamide (FC), connue pour agir en synergie, a cependant amélioré l'efficacité. L'addition de rituximab à FC (FCR) porta ensuite le taux de réponse global (ORR, overall response rate) à 80%-90%. Dans une étude, la combinaison FCR produisit un pourcentage élevé de réponses de bonne qualité, avec 42% des patients parvenant à des réponses presque complètes (disparition totale des symptômes, régression d'adénopathie et/ou organomégalie, absence d'infiltration médullaire). Les réponses intervinrent en 3-6 mois et s'améliorèrent durant 6-12 mois après la fin du traitement. Les effets secondaires majeurs des combinaisons avec fludarabine sont la myélosuppression et l'immunosuppression (une prophylaxie aux antibiotiques et antiviraux est recommandée). Les autres risques liés à fludarabine sont une transformation en lymphome à haut grade (*de malignité*, ndt), le développement d'un [syndrome myélodysplasique \(MDS\)](#) et des difficultés potentielles de collecte des cellules souches (les analogues de nucléosides devraient généralement être évités chez les patients candidats possibles à une future greffe autologue de cellules souches). Les combinaisons à base de fludarabine sont néanmoins des options très efficaces de traitement initial pour des patients ayant une maladie très agressive ou avancée, comme de second traitement pour des patients ayant eu une brève rémission ou résistants à une première thérapie.

- Dr A. Branagan : **Les réponses à long terme de fludarabine et rituximab dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

L'étude a évalué les résultats à long terme de la combinaison fludarabine et rituximab dans un essai clinique comprenant 43 patients MW. Les paramètres d'éligibilité impliquaient moins de deux thérapies antérieures et pas de traitement précédent aux analogues de nucléoside ou au rituximab. Le programme était constitué de 6 cycles de fludarabine et 8 perfusions de rituximab sur 31 semaines. La réponse globale a été de 95,3% ; 2 patients (5%) ont eu une réponse complète ; au meilleur de la réponse (19,2 mois après fin du traitement), l'infiltration médullaire médiane était ramenée de 55% à 5%, l'IgM sérique avait diminué de 38,40 à 4,43 g/l et l'hématocrite avait augmenté de 31,2% à 38%. Le temps médian de progression pour l'ensemble des patients était de 51,2 mois ; plus long pour les non traités antérieurement que pour les traités ( 77,6 mois contre 38,4). Les effets secondaires sévères du traitement (grade 3)

incluaient une baisse marquée des globules blancs (neutropénie) chez plus de 50% des patients, une pneumonie chez 14% des patients (dont 2 patients décédés de pneumonie interstitielle), une neuropathie chez 5% des patients, et un cas de maladie du système nerveux central (encéphalite limbique). La transformation en maladie agressive (suivi médian de 40,3 mois) fut observée chez 3 patients (7%) qui développèrent un lymphome non indolent, deux patients développèrent une [leucémie aigue myéloblastique](#) et un patient, une [myélodysplasie](#). La combinaison fludarabine et rituximab est un traitement efficace de la MW. L'existence d'effets secondaires importants à court et long terme de ce traitement impose une évaluation prudente du rapport risques/bénéfice pour chaque patient.

- Dr. C. Chen : **Bortezomib dans la Macroglobulinémie de Waldenström en rechute ou réfractaire.**

Les [protéasomes](#) sont des structures intracellulaires qui aident à se débarrasser de nombreuses protéines, notamment les protéines impliquées dans la régulation, l'activation et l'inhibition de différentes et importantes voies cellulaires (dont : prolifération cellulaire, croissance cellulaire, mort cellulaire, etc.). Bortezomib (Velcade) est un inhibiteur du protéasome puissant et réversible. Des études récentes ont évalué l'efficacité de bortezomib seul dans la MW (réduction de 50% d'IgM chez 48%-60% des patients). Le Dr. Chen et ses collègues de Toronto, Canada, ont évalué bortezomib seul dans la MW, en utilisant des programmes de dosage similaires, mais sans fixation du nombre de cycles et en prolongeant la thérapie jusqu'à amélioration.

27 patients, précédemment traités ou non traités, ont reçu un traitement médian de 8 cycles de bortezomib (fourchette 2-74). Après un suivi médian de 48 mois, l'IgM diminua chez 78% des patients (50% de réduction chez 44%, et 25% de réduction chez 33% des patients). La diminution des IgM fut rapide (médiane à 2 cycles) et la diminution des adénopathies fut un peu plus lente (médiane à 4 cycles). Chez les patients qui répondaient, la durée médiane de réponse fut de 13,2 mois, avec une maladie stabilisée durant 14,3 mois. Ces études démontrent toutes une activité modérée de bortezomib utilisé seul dans la MW. Le développement de neuropathies périphériques (NP) reste une question litigieuse pour les patients MW ; 70% des patients MW traités avec bortezomib développent une NP (seulement 5% chez les patients de MM (myélome multiple) et de LNH (lymphomes non Hodgkiniens). Des preuves in vitro de l'activité synergique de bortezomib avec rituximab, perifosine et stéroïdes dans les lignées cellulaires MW ont conduit à mener des études cliniques de thérapies combinées avec bortezomib dans la MW. La thérapie de maintenance peut également présenter un bénéfice thérapeutique potentiel .

- Dr. A. Rohatiner : **Bortezomib seul et en combinaison avec rituximab chez les patients ayant une Macroglobulinémie de Waldenström.**

Cette étude de 17 patients MW en rechute a évalué bortezomib (Velcade) seul (deux programmes de dosages différents) ainsi que la combinaison bortezomib et rituxan. Une réponse partielle a été observée chez 71% des patients ; 4/7 traités avec bortezomib seul et 8/10 qui reçurent la combinaison. Une réduction médiane de 78% des niveaux d'IgM et des améliorations significatives de numération sanguine furent observées dans le groupe traité avec la combinaison ; 2 patients n'eurent plus besoin de transfusions. Un patient sur quatre développa une toxicité hématologique sévère (grade 3 /4) (neutropénie et thrombocytopenie) ; la fatigue fut observée chez 76% des patients ; des nausées chez 56% ; des diarrhées chez 56%, et des neuropathies (réversibles) développées chez pratiquement la moitié des patients. Il fallut couramment réduire les doses et beaucoup de patients cessèrent leur traitement à

cause des effets secondaires ou d'une progression de la maladie. Bortezomib seul fut trouvé actif chez 57% des patients MW, mais la combinaison bortezomib avec rituxan fut plus efficace avec un taux de réponse de 80%. De plus, une dose hebdomadaire unique de bortezomib (1,6mg par m<sup>2</sup>) s'avéra plus commode, moins toxique et aussi efficace que la double dose hebdomadaire standard (1,3mg/m<sup>2</sup>). Un nouvel essai clinique utilisant la combinaison bortezomib rituximab et cyclophosphamide est maintenant en cours.

- Dr S. Treon : **Thérapie initiale de la Macroglobulinémie de Waldenström avec bortezomib, dexaméthazone et rituximab : résultats de l'essai clinique WMCTG 05-180.**

La combinaison bortezomib, dexaméthasone et rituximab (BDR) chez les patients MW symptomatiques a été étudiée dans cet essai clinique. Le traitement a consisté en perfusions de bortezomib à 1,3mg/m<sup>2</sup> et injections de dexaméthasone 40mg les jours 1, 4, 8 et 11, et perfusion de rituximab à 375mg/m<sup>2</sup> le 11ème jour. Les patients reçurent initialement 4 cycles consécutifs suivis par 4 cycles complémentaires, donnés trois mois plus tard. Vingt-trois patients reçurent une thérapie médiane de 7 cycles ; l'infiltration médullaire diminua de 55% à 10%, l'IgM sérique descendit de 48,30g/l à 11,15g/l, et l'hématocrite augmenta de 29,8% à 38,2%. Les taux de réponse globale et majeure (>50% de décroissance des IgM) furent respectivement de 96% et 83%. Des réponses rapides furent observées avec une valeur médiane de 1,4 mois. Avec un suivi médian de 22,8 mois, 18/23 patients furent exempts de progression de la maladie. Les neuropathies périphériques furent la toxicité la plus souvent rencontrée : chez 18/23 patients, avec une médiane de 6 mois, mais la plupart se dissipèrent après six mois. Une prophylaxie du zona fut nécessaire. L'addition de rituximab et de dexaméthasone au bortezomib accroît la durée de survie ou le délai avant retraitement de façon significative, et des rémissions complètes furent observées. Le phénomène de pic d'IgM (*flare*) associé à la monothérapie rituximab (observé chez 40-60% des patients) fut ramené à seulement 9% chez les patients recevant le traitement combiné.

### Session VII : Nouveaux agents de traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström

- Dr. C. Buske : **Comparaison entre CHOP et R-CHOP dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

Le Rituximab est un anticorps monoclonal (MAb) qui cible le récepteur cellulaire de surface CD20 trouvé sur certaines cellules MW. En dépit de l'abondance de CD20 sur la plupart de ces cellules, la thérapie avec rituximab utilisée seule donne un taux de réponse global (ORR) atteignant seulement 48%. Les taux de réponse complète sont bas, et les réponses sont typiquement de courte durée chez la majorité des patients. Une étude clinique allemande a comparé rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone (R-CHOP) à CHOP seul chez des patients non traités antérieurement : 34 patients avaient reçu R-CHOP et 30 patients CHOP seul. Après le traitement la majorité des patients reçurent une thérapie de maintenance post-perfusion avec de l'interféron-alpha, et 8 patients subirent une greffe autologue.

R-CHOP obtint un ORR significativement supérieur (91% contre 60%). Les patients R-CHOP bénéficièrent d'une durée de rémission significativement supérieure avant rechute (temps médian de 63 mois) comparée aux patients CHOP (22 mois). Aucune différence d'effets secondaires ne fut notée entre les deux groupes. L'addition de rituximab à CHOP en thérapie initiale améliore significativement les résultats pour les patients.

- Dr. M. Rummel : **Bendamustine plus rituximab (B-R) comparé à R-CHOP dans le traitement initial de la Macroglobulinémie de Waldenström.**

Bendamustine (Treanda aux USA) est un vieil agent chimiothérapeutique développé dans l'ex Allemagne de l'Est il y a plus de 30 ans pour disposer d'un agent peu coûteux de traitement des cancers sanguins. La bendamustine (B) peut approximativement être décrite comme la combinaison d'un agent alkylant (comme cyclophosphamide) et d'un analogue de purine (comme fludarabine). Un essai clinique de Phase III a comparé l'efficacité et la sécurité de la combinaison B-R et de R-CHOP comme traitement initial de la MW : 40 patients MW (âge médian 64 ans) reçurent 375mg/m<sup>2</sup> (1<sup>er</sup> jour) de rituxan, plus, soit bendamustine 90mg/m<sup>2</sup> (jours 1+2) tous les 28 jours ou le traitement standard CHOP tous les 21 jours pour un maximum de 6 cycles. L'ORR avec B-R était le même qu'avec R-CHOP (96% contre 94%). Après une durée de suivi médiane de 26 mois, une progression de la maladie ou une rechute fut observée chez 2 patients B-R et 7 patients R-CHOP (9% contre 41%) Les niveaux d'IgM étaient plus bas après B-R (530) en comparaison de R-CHOP (990). Le traitement B-R a également provoqué moins d'effets secondaires : taux d'alopécie plus faible (perte de cheveux 0% avec B-R contre 89% avec R-CHOP) et nombre plus faible d'infections (9% dans le groupe B-R contre 47% avec R-CHOP). Il y avait un risque plus élevé de neuropathie avec R-CHOP (3 patients contre 1) et les leucocytopenies (faible nombre de globules blancs) étaient plus fréquentes chez les patients R-CHOP. Dans cette étude la combinaison bendamustine plus rituximab a paru équivalente sinon meilleure que le traitement standard R-CHOP, et on nota également des effets secondaires moindres avec B-R qu'avec le traitement R-CHOP.

- Dr. I. Ghobrial : **Régulation de la voie PI3K/mTOR dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

Les voies de signalisation PI3K/mTOR et NF-kB sont actuellement l'objet d'études intensives dans de nombreux laboratoires de recherche médicale dans le monde. Ces voies biochimiques cellulaires complexes sont impliquées dans la régulation de la mort cellulaire (apoptose), de la division cellulaire, de la croissance des vaisseaux sanguins tumoraux et de la prolifération tumorale dans la MW (comme dans de nombreux autres cancers du sang tels que le myélome multiple). Le Dr. Irene Ghobrial et son équipe du Dana Farber Cancer Institute de Boston étudient activement plusieurs nouveaux agents (perifosine, enzastaurin et RAD001) pour la MW. Perifosine est un inhibiteur d'Akt, enzastaurin est un inhibiteur de PI3/Akt, et RAD001 (Everolimus) est un inhibiteur de mTOR. Ces agents ont inhibé des croissances tumorales in vitro et dans de premières études cliniques (l'essai clinique phase II de perifosine dans la rechute de MW, et l'essai clinique Phase II de RAD001 dans la rechute de MW). On a noté que perifosine causait des problèmes gastro-intestinaux significatifs, ce qui a amené à réduire les doses et permis ainsi une meilleure tolérance. RAD001 a démontré jusqu'à maintenant un taux global de réponse (ORR) de 72%. L'essai clinique de bortezomib (Velcade) hebdomadaire et rituximab en traitement initial ou chez des patients MW en rechute ou réfractaires a obtenu un taux de réponse global de 90%, y compris une réponse complète chez un patient. Les neuropathies sévères ont été considérablement réduites avec le traitement par une seule dose hebdomadaire de Velcade. L'emploi de ces nouveaux agents biologiques a fait notablement progresser la compréhension de la biologie et du traitement de la MW, comme celle des mécanismes de résistance aux médicaments. Les essais cliniques futurs vont concerner des thérapies combinées (ces médicaments ont démontré des efficacités supérieures lorsqu'ils sont combinés avec des agents biologiques) tels que perifosine + velcade + rituxan, et RAD001 + Velcade + rituxan.

- Dr. I. Grewal : **Thérapies par anticorps ciblant CD70, membre de la super famille du TNF** (*Tumoral Necrose Factor, facteur de nécrose tumorale*)

La molécule du récepteur de surface CD70 est impliquée dans le développement et la différenciation des cellules du système immunitaire. CD70 est le **ligand** qui se fixe à CD27 et active ensuite les voies de signalisation de NF-kB associées à la famille du facteur de nécrose tumorale (impliquant BLyS, APRIL par exemple). Il est exprimé après activation sur environ 20% des lymphocytes T normaux et environ 70% des lymphocytes B normaux. CD70 n'est pas présent sur les globules blancs non activés mais il est cependant très couramment exprimé dans les cancers hématologiques. Il est couramment trouvé sur les mastocytes MW et les cellules tumorales MW. CD70 est rarement trouvé sur les cellules normales comme sur les lymphocytes non activés et constitue en conséquence une excellente cible pour les thérapies à base d'anticorps monoclonaux. Un nouvel agent a été développé, l'anticorps anti-CD70 humanisé SGN-70, qui réduit de façon significative la charge tumorale et prolonge également la survie dans les études sur modèle animal. De plus, l'addition à l'anticorps CD70 d'un agent cytotoxique synthétique très puissant, MMAF, a donné un agent anticorps-conjugué monoclonal très efficace (SGN-75). Les études pré cliniques en laboratoire suggèrent fortement que cibler le CD70 avec un anticorps non conjugué (SGN-70) ou avec un anticorps-conjugué (SGN-75) peut offrir une option thérapeutique efficace dans le traitement de la MW.

- Dr. R. Advani : **Cibler CD40 dans la Macroglobulinémie de Waldenström.**

La molécule récepteur de surface CD40 (un membre de la famille du TNF comme le CD70) est rencontrée dans tous les stades de développement et dans de nombreuses maladies des lymphocytes B, incluant la MW. CD40 est impliquée dans la survie, la prolifération et la différenciation des lymphocytes B normaux mais peut paradoxalement activer une mort cellulaire induite dans la MW. L'expression de l'antigène CD40 dans les cellules tumorales MW est  $\geq 50\%$  selon les analyses de cytométrie en flux. Les anticorps monoclonaux anti-CD40 (MAbs) SGN-40 et HCD122 sont étudiés dans les MM, NHL et CLL. HCD122 est un anticorps monoclonal humain IG1 alors que SGN-40 est un anticorps IG1 humanisé. Les deux MAbs ciblent le récepteur CD40 et sont de puissants effecteurs (*substance qui active ou inhibe une action.nt*) de la toxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC, antibody-dependant cellular toxicity). Ces deux MAbs paraissent bien tolérés, sans immunogénicité (réactions allergiques similaires à celles observées avec rituximab). HCD122 possède une activité anti tumorale contre des lignées cellulaires du myélome multiple, et SGN-40 est un puissant inhibiteur de la prolifération cellulaire, induisant également la mort cellulaire et l'ADCC dans les lignées cellulaires de lymphomes à lymphocytes B de haut grade. SGN40 a également donné des résultats similaires au rituximab dans les modèles animaux. Les premières études suggèrent que ces deux Mabs ont une activité contre les cellules MW, avec HCD122 montrant une efficacité accrue sur les cellules MW des patients plutôt que sur les lignées cellulaires. Comme mentionné précédemment, CD40 est impliqué dans la voie de signalisation NF-kB et la combinaison de ces deux Mabs (SGN-40 et HCD122) avec d'autres agents ciblant la voie NF-kB comme lenalidomide (Revlimid) peut offrir un traitement efficace et ciblé de la MW.

- Dr. A. Roccaro : **Nouvel inhibiteur de protéasome dans la macroglobulinémie de Waldenström.**

La production de quantités anormales de protéines IgM est une caractéristique majeure de la MW. Les structures intracellulaires impliquées dans la dégradation des protéines (le catabolisme) et leur recyclage sont les protéasomes. Bortezomib (Velcade) est un inhibiteur de protéasome largement utilisé, actif dans nombre d'hémopathies malignes, incluant la MW. Le nouvel inhibiteur de protéasome NPI-0052 inhibe également la prolifération cellulaire et induit la mort cellulaire (apoptose) des cellules MW. Cette étude a évalué la combinaison NPI-0052 et bortezomib dans la MW. Cette combinaison agit de façon synergique dans les modèles MW, tuant effectivement les cellules tumorales. Le traitement combiné a inhibé les voies de signalisation NF- $\kappa$ B et Akt, inhibé la migration et l'adhérence des cellules MW dans le microenvironnement médullaire et surmonté la résistance médicamenteuse. Cette recherche fondamentale centrée sur la biologie cellulaire de la MW et sur l'effet spécifique des inhibiteurs de protéasome, n'améliore pas seulement la compréhension de cette maladie mais offre aussi les bases rationnelles d'un emploi clinique des combinaisons d'inhibiteurs de protéasome dans le traitement de la MW.

**Protéasome** : une machine à dégrader les protéines à l'intérieur de la cellule qui peut digérer et transformer un grand nombre de protéines en polypeptides courts et acides aminés. Il est creux et ouvert aux deux extrémités pour permettre à la protéine d'entrer pour être digérée. Une cellule humaine contient environ 30 000 protéasomes. Ces structures en forme de baril peuvent dégrader pratiquement toutes les protéines et les transformer en peptides long de 7 à 9 acides aminés.

### **Session VIII : Thérapie par greffe dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

- **Dr. B. Barlogie : Fludarabine pour la macroglobulinémie de Waldenström**

Le Dr. Barlogie, oncologue bien connu de l'Université du Kansas parla brièvement des résultats de 10 années de suivi de patients antérieurement traités ou non traités, puis tous traités avec fludarabine. Des facteurs pronostiques importants furent identifiés : âge égal ou supérieur à 70 ans, thérapie avant protocole ou non, hémoglobine inférieure à 105g/L, bêta-2-microglobuline (B2M) égale ou supérieure à 30mg/l, IgM inférieure à 38g/L. Un taux de lactate deshydrogénase sérique (LDH) supérieur à la normale fut noté comme un facteur pronostique additionnel indépendant. En utilisant âge, thérapie antérieure, B2M, IgM, LDH, hémoglobine, 3 groupes à risques distincts avec de très grands écarts de survie estimée à 8 ans furent identifiés (62%, 46%, 6%). Le Dr Barlogie est l'un des oncologues les plus expérimentés des USA dans les greffes liées aux Myélome Multiple et à la MW, et il a consacré un moment à discuter de la greffe thérapeutique dans la MW. Dans son style inimitable, il déclara ne pas trop se soucier de la contamination de la moelle osseuse (le pourcentage d'infiltration) avant la greffe. « Ne tuez pas quelqu'un avant de le greffer » fut l'amusante mais pertinente réponse du Dr Barlogie à la question d'un membre de l'assistance.

- **Dr. H. Kyriakou : Greffe de cellules souches hématopoïétiques de patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström**

Le Dr. H. Kyriakou de l'European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT, Groupe européen pour la transfusion sanguine et la greffe médullaire), Londres, a examiné 202 patients MW traités par greffe médullaire autologue (ASCT, autologous stem cell transplant) et 106 traités par greffe allogène (allo-SCT). Pour les ASCT, l'âge médian de

greffe était de 53 ans et le délai médian entre diagnostic et greffe de 18 mois. Avec un suivi médian de 26 mois : 112 patients sont en vie et sans maladie, 73 patients ont rechuté après un délai médian de 14 mois (1-110) après la greffe.

Pour les 106 patients allo-SCT l'âge médian de greffe était de 49 ans, le délai médian entre diagnostic et allo-SCT était de 34 mois, 44 patients avaient eu un conditionnement myélosuppressif conventionnel et 62 un conditionnement allo-SCT d'intensité réduite (RIC, reduced intensity conditioning). Avec un suivi médian de 31 mois : 59 patients sont en vie et sans maladie, 48 patients ont développé un GVHD aiguë (Graft versus host disease, *Maladie du greffon contre l'hôte, dans laquelle les cellules du donneur attaquent celles du receveur*, n.d.t), 16 patients un GVHD limitée et 1 patients un GVHD chronique étendu. La survie globale pour les patients ASCT fut de 70% contre 40% pour les allo-SCT. Des statistiques plus complètes sont disponibles dans la publication de l'étude. Citant une revue extensive de la thérapie conventionnelle comparée aux greffes, réalisée par le Dr. J. D. Shaughnessy, le Dr. Kyriakou note que les greffes offrent un taux de réponse complète chez 18% des patients, alors que les autres thérapies ont un taux de 7%. La survie fut également trouvée meilleure pour les patients MW greffés, ce qui la conduit à conclure que l'auto-greffe comme l'allo-greffe peuvent être considérés comme des options thérapeutique pour les patients MW.

- Dr. D. Maloney : **Preuve de la maladie du greffon contre la MW après mini-allogreffe dans la macroglobulinémie de Waldenström.**

Le Dr. David G. Maloney du *Hutchinson Cancer Research Center de Seattle, WA*, a été très actif dans l'étude des thérapies à hautes doses et des greffes autologues de cellules souches hématopoïétiques dans la MW. Le Dr. Maloney croit cependant que la greffe allogène fournit des cellules souches saines qui n'ont pas été exposées à la chimiothérapie et éliminent ainsi le risque théorique de réintroduction de cellules tumorales. Plus important, les cellules souches du donneur peuvent fournir une activité anti-tumeur, connue aussi comme maladie du greffon contre la tumeur (GVT) (Graft Versus Tumor effect). La greffe allogène a été normalement utilisée seulement chez les plus jeunes patients, qui sont dans un état médical leur permettant de tolérer un traitement intense ; le taux de mortalité liée au traitement est encore responsable de 30-40% des décès. De façon à réduire ce taux, les conditionnements d'intensité réduite des greffes allogéniques (RIC-allo) ont été utilisés de façon croissante. La rationalité de RIC-allo apparaît quand on réalise que l'essentiel de l'activité anti-tumorale est dû à l'effet GVT.

Le Dr. Maloney signala la cas d'une série de 13 patients soignés à Seattle avec un traitement allo-RIC : age médian 58 ans (44-65), diagnostiqués depuis un temps médian de 5,5 années et ayant subi antérieurement un nombre médian de 5 traitements. 54% des patients ont eu une GVHD aiguë et plus de la moitié en développèrent une extensive chronique. Trois patients décédèrent d'une rechute agressive de lymphome non Hodgkinien, de [syndrome myélodysplasique](#) / [leucémie aigüe myéloblastique](#) induite, et d'anémie hémolytique réfractaire (tous préexistant à la greffe allogène). La survie globale sans rechute à 4 ans est de 60%. Les patients avec une GVHD chronique extensive ont eu la survie la plus longue. Un seul patient subit une progression de la MW. Le Dr. Maloney croit fermement que le traitement RIC-allo fait courir moins de risques au patient MW que les greffes allogéniques traditionnelles, produit le meilleur effet anti-tumeur grâce à la GVHD, et constitue l'une des meilleures options pour la guérison.

- Dr. M. Gertz : **La greffe de cellules souches pour l'amylose à IgM et le myélome multiple à IgM.**

Les maladies du sang qui présentent une augmentation des IgM ne sont pas toutes des MW : l'amylose et le myélome à IgM sont des maladies rares et peu fréquemment rencontrées. Le Dr. Gertz présenta le cas de patients atteints d'amylose qui subirent des greffes de cellules souches. Sur ces 374 patients, 17 (5%) avaient une protéine sérique monoclonale IgM. Pour les patients avec amylose à IgM, la plupart étaient âgés (64 contre 57), l'atteinte cardiaque était moins fréquente (25% contre 10%), et les neuropathies périphériques étaient plus fréquentes (30% contre 10%). Seulement 4 des 17 patients sont décédés. Parmi 882 patients ayant un myélome multiple qui subirent une greffe de cellules souches, seulement 8 avaient un myélome à IgM, et ils étaient plus âgés (65 ans contre 58). Parmi les 8 patients, seulement 3 ont rechuté (le délai avant rechute pour les myélomes à IgM fut de 22,5 mois contre 17,5 pour les myélomes multiples). Les résultats cliniques pour les patients ayant un myélome à IgM ou sans IgM apparaît similaire, en dépit de l'âge plus élevé des patients ayant un myélome à IgM.

### **Session IX : Complications liées aux traitements dans la MW**

- Docteur X. Leleu : **Incidence accrue de la transformation en myéloдисplasie et leucémie aiguë chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström traités aux analogues de nucléosides.**

Les analogues de nucléosides (NA) fludarabine et cladribine (2CdA) sont depuis longtemps considérés comme efficaces dans le traitement de la MW en dépit du risque bien connu de myélosuppression, d'immunosuppression et des difficultés potentielles de prélèvement de cellules souches. Le Dr. Leleu et les membres de l'équipe du Dr Treon au Dana-Farber Cancer Institute de Boston ont évalué l'incidence de la transformation en lymphomes plus agressifs, habituellement lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), syndrome myéloдисplasique (MDS) et/ou leucémie myéloïde aiguë (AML), dans une grande population de patients MW. Après un suivi médian de 5 ans, 439 patients MW (dont 193 antérieurement traités avec un NA) furent réexaminés : 9 patients (4,7%) avaient subi une transformation de la MW, 3 avaient développé un MDS/AML (1,6%). Dans le groupe non traité avec les NA, un seul patient (0,4%) avait subi une transformation et aucun événement de ce type n'est apparu chez les patients non traités. Transformation et MDS/AML apparurent chez 12 (6,2%) des patients traités aux NAs, après un délai médian de 5 ans à partir du début de cette thérapie. La survie médiane des patients traités aux NAs qui transformèrent leur MW (en DLBCL) fut la même que celle des autres patients traités aux NA. Tous les patients qui développèrent MDS/AML décédèrent avec un délai médian de 5 mois. L'un des aspects peut-être les plus positifs de ce recueil de données qui fait réfléchir fut de constater l'efficacité du traitement R-CHOP pour les patients ayant transformé leur MW en DLBCL ; pour les patients développant MDS/AML, la perspective est considérablement plus mauvaise. De nouvelles recommandations d'emploi des NAs dans la MW pourraient être édictées, pour tenir compte de ces découvertes.

- Dr. J. Seymour : **Partisans et opposants au traitement initial des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström par une thérapie combinée purine-nucléoside analogues.**

Les agents thérapeutiques cladribine (2CdA) et fludarabine sont des nucléosides analogues de purine (PNAs) connus pour être très efficaces dans le traitement de la MW. La fludarabine est utilisée beaucoup plus fréquemment que cladribine dans la MW. Lorsque les PNAs sont

utilisés en combinaison avec rituximab (R) et cyclophosphamide, une synergie cytotoxique est constatée, d'où la supériorité d'une thérapie combinée en regard d'une thérapie avec un agent unique. Les thérapies combinées PNAs atteignent des taux de réponse globales allant de 78 à 90%, parmi les plus élevés de tous les traitements MW. Les réponses hématologiques sont durables et le temps médian de progression de 3-5 ans ; il peut même être supérieur chez les patients non traités antérieurement. Plusieurs études ont récemment fait apparaître l'éventualité préoccupante d'effets secondaires négatifs avec les thérapies à bases de PNAs. Les patients ayant des maladies rénales peuvent être confrontés à une toxicité accrue avec fludarabine du fait que ce produit est éliminé par les reins. Les patients recevant une thérapie combinée avec PNAs peuvent subir une toxicité médullaire prolongée, conduisant à une diminution de la production de globules blancs et de plaquettes, cependant les infections sévères et les problèmes de saignements ne sont pas fréquents. Les PNAs peuvent provoquer des immunosuppressions, réduction des lymphocytes CD4+ en particulier, qui ont des conséquences cliniques mineures sauf présence d'autres facteurs de risques (utilisation de corticostéroïdes en particulier). L'auteur note que l'addition de rituximab à fludarabine n'accroît pas le risque infectieux durant le traitement ou durant la première année suivant la thérapie. Une collecte de cellules souches peut être réalisée avec succès chez environ 40% des sujets traités avec les PNAs (70% si l'âge est inférieur ou égal à 50 ans). L'emploi de facteurs de croissance des cellules souches et de G-CSF bi-quotidien améliore la collecte des cellules souches (63% si l'âge du patient est inférieur ou égal à 50 ans, et 58 % au-delà). Le risque de myélodysplasie secondaire (MDS/AML) après thérapie combinée fludarabine était de 11,6% et de moins de 5% chez les patients non traités antérieurement. Le risque viral d'une évolution de la maladie en lymphome plus agressif ou en troubles provoqués par le virus d'Epstein-Barr après PNAs a été mentionné dans la littérature mais l'auteur n'en a observé aucun cas parmi les 25 patients MW traités avec une thérapie combinée fludarabine. L'emploi de PNAs ne modifie pas le risque de transformation en CLL (*leucémie lymphoïde chronique*, ndt). En conclusion, la thérapie combinée PNAs est très efficace dans la MW, les risques spécifiques du traitement ont été identifiés et la plupart sont gérables. Néanmoins les risques de toxicité des thérapies combinées PNAs doivent être pesés face aux conséquences d'un moindre contrôle de la maladie.

- Dr. S. Thomas : **Taux de réussite des prélèvements de cellules souches chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström.**

Le Dr. Thomas de l'*University of Texas M. D. Anderson Cancer Center*, a évalué les prélèvements autologues de cellules souches sanguines périphériques (ASCC) de 21 patients MW symptomatiques : l'âge médian des patients était de 55 ans (46-70), 15 étaient des hommes. Les patients subirent les prélèvements (ASCC) à un intervalle médian de 9,5 mois (2,8-24) à partir du début de la chimiothérapie. Le traitement chimiothérapique était rituximab (R) + bortezomib (Velcade) chez 10 patients, cladribine (2CdA) + cyclophosphamide (Cy) +/- R chez 6 patients, R seul chez 3 patients, et R-hyper CVAD chez 2 patients. Un ASCC réussi était défini comme la collecte de plus de  $2 \times 10^6$  de cellules CD34+ par kg en 4 opérations maximum de collecte (par aphérèse). Le facteur de croissance des granulocytes macrophages filgrastim (Neupogen, G-CSF) n'a été utilisé que sur 3/6 des patients traités avec 2CdA et 8/15 des patients traités avec des régimes sans 2CdA ; 9 patients ont reçu une mobilisation basée sur cyclophosphamide + filgrastim, et 1 patient a reçu ifosfamide (agent alkylant, aussi connu sous le nom de Mitoxana/Ifex) + filgrastim (G-CSF) ; L'ASCC a été réussie après la première aphérèse chez 14/15 des patients qui avaient reçu une préparation sans 2CdA contre 2/6 qui

avaient reçu 2CdA. Chez les patients traités avec 2CdA, le nombre médian de cellules CD34+ par kg collectées par ASCC réussi était de  $6.9 \times 10^6$  ( $5.6-8.1 \times 10^6$ ) contre  $7.7 \times 10^6$  ( $4.6 \times 10^6-15.8 \times 10^6$ ) chez les patients n'ayant pas reçu de traitement 2CdA. Les numérations de globules blancs, neutrophiles, lymphocytes et taux d'hémoglobine avant mobilisation ne furent pas des facteurs prédictifs. Cette étude suggère qu'il peut exister des difficultés d'ASCC après thérapie aux analogues de nucléosides (2CdA, fludarabine) et que l'ASCC avec filgrastim est possible chez des patients n'ayant pas bénéficié antérieurement d'une thérapie 2CdA. Cette petite étude confirme également les recommandations d'éviter les traitements aux analogues de nucléosides chez des patients pour lesquels ASCC et greffes autologues de cellules souches peuvent être envisagées.

### **Session X : Troubles morbides liées à la MW**

- Dr. F. Hochberg : **La Macroglobulinémie de Waldenström et le système nerveux : « Bing Neel » revisité.**

Le Dr. Hochberg, du département de Neuro-Oncologie du Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA, a basé son exposé sur une revue de la littérature médicale ainsi que sur son expérience avec les patients MW. Le terme « Syndrome de Bing-Neel », ainsi nommé d'après les Drs. Bing et Neel (neurologues à Copenhague dans les années 1930) est utilisé pour décrire une variété de syndromes neurologiques rares associés à la MW, qu'on peut, dans une large mesure, distinguer des neuropathies périphériques typiques affectant jusqu'à 30-50% des patients MW. Les mécanismes de l'encéphalopathie associée à la MW (dégénérescence des fonctions cérébrales) ou neuropathie paraissent directement liés à l'implication lymphoplasmocytaire dans le cerveau ou dans le liquide rachidien, et au dépôt d'IgM dans les vaisseaux cérébraux et cellules nerveuses. Les complications qui en résultent incluent la méningite MW, la transformation en DLBCL (*Lymphome B diffus à grandes cellules*), et autres processus liés à l'anticorps IgM se rapportant au cerveau et à la moelle épinière. Les stratégies de traitement peuvent mettre en jeu la plasmaphérèse et la chimiothérapie dans le but de réduire les niveaux d'IgM et de cellules tumorales MW. Le Dr. Hochberg a poursuivi en indiquant que beaucoup de syndromes de Bing-Neel sont réversibles, et que la diminution d'IgM semble être la solution car l'infiltration MW n'est pas la question essentielle : « C'est comme une neuropathie périphérique du cerveau ».

- Dr. E. Nobile-Orazio : **Déterminants antigéniques des neuropathies para-protéïnémiques à IgM.**

On sait que les neuropathies affectent jusqu'à 30-50% des patients MW et que 50% seulement d'entre elles sont réellement symptomatiques. De nombreuses formes différentes de ces neuropathies ont été identifiées et reflètent probablement des mécanismes variés d'évolution de la maladie elle-même. L'IgM n'est pas seule à pouvoir affecter les nerfs, mais l'infiltration directe de cellules MW dans les nerfs, des dépôts amyloïdes, des complications liées à la cryoglobulinémie ainsi que d'autres évolutions pathologiques, sont aussi observés dans la MW. La situation de loin la plus fréquente est une neuropathie progressive chronique, symétrique et à prédominance distale, couramment appelée neuropathie périphérique (NP). On croit que l'accumulation d'un type spécifique d'IgM qui réagit avec la glycoprotéine associée myéline anti-MAG (*Myelin-Associated Glycoprotein*,) aboutit toujours à des symptômes de neuropathie. Une conséquence beaucoup plus sérieuse et heureusement plus rare de l'accumulation de cette anti-MAG est le syndrome neuropathique de démyélinisation sensitive distale DADS (*Demyelinating Sensory Neuropathy Syndrome*) ; 24% de ceux qui en

sont affligés sont totalement handicapés après 10 ans, et 50% après 15 ans. Il est intéressant de noter que ces anticorps IgM anti-MAG peuvent provenir parfois d'une réaction immunitaire à un antigène (d'une infection bactérienne par exemple). D'autres composants superficiels de la myéline des nerfs peuvent également constituer des cibles pour l'IgM de la MW : l'IgM anti-sulfatide est présente chez 4-6% des patients MW ayant une NP et conduit généralement à une neuropathie pire que celle observée avec l'anti-MAG ; l'IgM anti-ganglioside GQ1b est observé chez 2-6% des patients MW ayant une NP mais n'est pas spécifique à la MW. La diminution de l'IgM sérique en dessous d'un niveau critique peut être nécessaire chez certains patients pour obtenir un progrès clinique. Il est important de noter que, bien que les NP puissent être réversibles dans certains cas, certains patients peuvent avoir besoin de niveaux d'IgM beaucoup plus bas que d'autres après une thérapie. La nature progressive des NP peut aussi mettre en évidence l'importance d'un traitement individualisé et parfois agressif. Le traitement par Rituximab améliore les symptômes chez 2/3 des patients ; dans ce cas les patients avec anticorps IgM anti-Mag semblent avoir les meilleures réponses. Les patients avec des anticorps IgM antiganglioside GQ1b répondent très bien aux perfusions d'immunoglobulines. Des plasmaphéreses réalisées au moment opportun peuvent apporter une aide très appréciable pour de nombreux patients MW ayant une neuropathie périphérique.

- Dr. T. Levine : **Traitement des neuropathies périphériques (NP) associées aux gammopathies monoclonales.**

La protéine IgM peut provoquer des NP chez près de 45% des patients MW, dont la moitié sont asymptomatiques. Les anticorps IgM peuvent cibler des antigènes nerveux spécifiques, qui à leur tour provoquent des symptômes distincts. L'absence d'un anticorps IgM des nerfs identifiable ne suffit pas pour exclure la présence d'une NP ; une évaluation clinique soignée est la clef du diagnostic. Les signes de démyélinisation de la conduction nerveuse suggèrent que la protéine IgM est responsable de la NP. Les biopsies nerveuses sont souvent très efficaces et peuvent révéler des dépôts d'IgM dans les nerfs ou dans les vaisseaux sanguins de leur entourage. Le dépôt d'IgM dans les nerfs cutanés peut être très douloureux. Ce type de neuropathie des petites fibres répond bien à une réduction rapide de l'IgM. La neuropathie axonale, où l'IgM (généralement anti-sulfatide) attaque le corps du nerf par opposition à la gaine de myéline, est plus mauvaise : un traitement relativement agressif peut être justifié. Un traitement avec la thérapie la plus appropriée, qu'il s'agisse de chimiothérapie, de perfusion d'immunoglobulines (particulièrement s'il y a démyélinisation), de rituximab et plasmaphérese, peut être mis en œuvre, en agent unique ou en combinaison dans de nombreux cas. Le Dr. Levine a utilisé un traitement Rituximab consistant en 2 doses hebdomadaires suivies d'une dose toutes les dix semaines durant un an. Il note que le traitement des NP avec Rituximab améliore la force des muscles d'extrémités, la démarche (chutes moins fréquentes) et peut demander deux années avant de voir véritablement les résultats. Malheureusement on constate peu de changements dans les symptômes sensitifs : engourdissements et douleurs ne s'améliorent habituellement pas.

- Dr. J.P. Ferman : **Manifestations cutanées de la macroglobulinémie de Waldenström.**

La MW peut provoquer différentes lésions dermatologiques (de la peau). Ces lésions peuvent être causées par : l'infiltration directe de cellules MW dans la structure de la peau ; la sécrétion anormale de cytokines par les cellules MW (POEMS syndrome) {*Syndrome multiviscéral dont l'acronyme anglo-saxon associe les troubles qui le composent : Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, dysglobulinémie (M), et anomalies*

*cutanées (Skin changes)* ; le dépôt d'IgM dans des zones anatomiques variées de la structure cutanée ; l'agrégation d'IgM dans la structure cutanée (amylose) ; la formation de cristaux ou de microtubules (cryoglobulinémie de type I) ; le dépôt de complexes anticorps-IgM dans la peau (cryoglobulinémie mixte de type II), lésions bulleuses, xanthomes; et enfin par le syndrome d'hyperviscosité. Le syndrome de Schnitzler est peut-être la manifestation cutanée de la WM la plus connue ; le mécanisme exact de la formation de ces lésions est encore mal connu. Le syndrome de Schnitzler peut être caractérisé par une éruption d'urticaire, une fièvre et une fatigue intermittentes, des sueurs nocturnes, des douleurs musculaires et osseuses, une ostéosclérose (durcissement ou accroissement anormal de la densité osseuse) et bien sûr une augmentation du niveau d'IgM. Les résultats de laboratoire peuvent montrer une augmentation des globules blancs et des plaquettes, une anémie, une augmentation de la vitesse de sédimentation, ainsi que celle d'autres marqueurs inflammatoires comme la CRP et la fibrine. Le traitement du syndrome de Schnitzler est difficile : les corticostéroïdes systémiques peuvent aider ; l'emploi de l'antibiotique Pefloxacin peut améliorer rapidement les symptômes urticariens et systémiques, et peut parfois être utilisé à titre prophylactique ; le nouveau médicament biologique Anakira (antagoniste du récepteur interleukin-1) a démontré de très bons résultats au laboratoire et en clinique sur le syndrome de Schnitzler ; il est cependant sans effet sur le niveau d'IgM sérique.

- Dr. S. Berentsein : **L'anémie hémolytique auto-immune par agglutines froides dans la Macroglobulinémie de Waldenström.**

La maladie des agglutines froides (CAD, *Cold Agglutin Disease*) est une maladie auto-immune affectant 3% des patients MW ; à l'inverse, 50% des patients CAD ont la MW. La plupart des formes primaires de la CAD est liée à un anticorps IgM-kappa circulant qui adhère aux globules rouges à basse température (habituellement 28-31°C). Des cellules monoclonales CD20+ IgM-kappa+ sont décelées dans la moelle osseuse de 90% des patients. La CAD est une forme d'anémie hémolytique auto-immune où la plupart des patients ont des niveaux chroniques d'hémoglobine de 80-90g/L. Les problèmes induits par le froid comme les syndromes de Raynaud sont très courants, 75% des patients en présentent des accès au cours des maladies fébriles et 50% des patients ont besoin de transfusions de routine. Le processus auto immunitaire de la CAD est déclenché par l'agglutination des globules rouges marqués par l'IgM et l'hémolyse qui s'en suit est induite par le complément C3b. Les globules rouges marqués C3b sont extraits de la circulation sanguine par le foie. La plupart des thérapies conventionnelles sont inefficaces avec moins de 20% des patients répondant aux corticostéroïdes comme Prednisone. Rituximab utilisé seul a démontré 50-55% de réponses partielles avec une durée médiane de réponse de 11 mois. La thérapie combinée fludarabine avec rituximab est en cours d'évaluation. La maladie des agglutines froides n'est pas une maladie indolente pour le patient MW : les symptômes cliniques et la qualité de vie nécessitent souvent un traitement agressif.

- Dr. M. Stone : **Syndrome d'hyperviscosité et cryoglobulinémie.**

Le syndrome d'hyperviscosité HVS (*Hyperviscosity Syndrome*), décrit pour la première fois par Jan Waldenström en 1944, se manifeste par des muqueuses qui saignent, une **rétinopathie** avec des troubles visuels, et diverses manifestations nerveuses. Un taux d'IgM supérieur à 40g/l provoque un accroissement exponentiel de la viscosité sérique (résistance au flot sanguin, épaissement). Bien que les symptômes varient entre les patients en fonction des niveaux de viscosité sérique, la plupart d'entre eux vont habituellement voir les mêmes symptômes se reproduire à un certain niveau de viscosité. La méthode simple et fiable de

mesure de la viscosité sérique est celle qui emploie le tube d'Ostwald. Le HVS peut-être diagnostiqué à partir d'un fond d'œil, et une découverte précoce est importante car il est habituellement réversible par plasmaphérèse. La cryoglobulinémie peut influencer la viscosité sérique de façon spectaculaire ; beaucoup de ces patients présentent des MW plus précoces que typiques et peuvent aussi être connus pour avoir un syndrome d'hyperviscosité. Les cryoglobulines précipitent à des températures inférieures à 37°, et elles sont souvent concentration-dépendantes dans la plupart des cryoglobulinémies IgM (type I). Dans la cryoglobulinémie de type II, également dénommée cryoglobulinémie mixte, les cryoglobulines sont généralement des mélanges de complexes immuns d'IgM monoclonale et d'IgG polyclonale avec une activité de facteur rhumatoïde. L'IgM est un anticorps monoclonal pour la portion Fc rhumatoïde-analogue de l'IgG. La cryoprécipitation est due à l'insolubilité réversible en fonction de la température du complexe immun IgM-IgG. Les patients atteints de cryoglobulinémie mixte ont souvent eu une hépatite C ; 10% d'entre eux développent un lymphome non-Hodgkinien, plus particulièrement la MW. Une thérapie à l'interféron peut faire régresser la maladie chez certains patients atteints de lymphome. Le Dr Stone suggère que la plasmaphérèse soit utilisée plus souvent dans la MW, en particulier si la viscosité sérique est supérieure à 3-3,5 avant les perfusions de Rituximab.

- **Dr. M. Menke : Rétinopathie liée à l'hyperviscosité dans la Macroglobulinémie de Waldenström.**

Le syndrome d'hyperviscosité HVS (*Hyperviscosity Syndrome*) de la MW peut souvent mener à une rétinopathie. Quelques uns des changements visibles de la rétine chez les individus affectés d'un HVS sont les hémorragies périphériques et dilatations veineuses. Il apparaît qu'il existe une bonne corrélation entre diamètre veineux et niveau d'IgM, comme il apparaît dans les examens d'hémodynamique. La plasmaphérèse est efficace pour inverser l'évolution d'une rétinopathie provoquée par HVS et réduire les dilatations veineuses anormales. Le Dr. Menke a évalué 46 patients MW au moyen de techniques ophtalmoscopiques, photographies rétiniennes, mesure au Doppler laser du flux sanguin, et mesure des IgM et de la viscosité sérique. Les patients affectés d'un HVS furent évalués avant et après plasmaphérèse. Pour les besoins de cette étude une échelle de sévérité fut établie. Comme on pouvait s'y attendre, les patients connurent des hémorragies périphériques et des dilatations veineuses avec l'augmentation des valeurs de viscosité sérique et d'IgM. Le diamètre des vaisseaux sanguins rétiniens augmenta avec l'augmentation de ces valeurs. Les patients éprouvèrent les premiers troubles rétiniens pour un taux moyen d'IgM de 54,42 g/L une viscosité sérique moyenne de 3,1 centipoises. Après plasmaphérèse les IgM baissèrent de 46,5% ± 18%, et la viscosité de 44,7% ± 17,3%. Le diamètre veineux décru en moyenne chez chaque patient de 15,3% ± 5,8%, et la diminution de la viscosité fut directement liée à la diminution de diamètre veineux. Tous les patients eurent une amélioration de leur rétinopathie après plasmaphérèse. Le Dr. Menke note que les manifestations rétiniennes de l'HVS peuvent intervenir à des niveaux d'IgM et de viscosité sérique plus bas que ceux que l'on avait retenus jusqu'ici. Les patients MW devraient tous envisager d'effectuer un examen ophtalmoscopique (incluant la pression intraoculaire) ainsi qu'une mesure du diamètre des vaisseaux rétiniens de manière à déceler précocement les complications liées au HVS. Le Dr. Menke suggère également (comme le Dr. Stone) que les patients MW bénéficient d'un traitement par plasmaphérèse avant que la viscosité sérique ne dépasse 3cp de façon à éviter toute hémorragie rétinienne.

## **Session XI : Communications des conférenciers spécialement invités**

- **Dr. O. O'Connor - Emergence du rôle des inhibiteurs de l'histone déacétylase dans la Macroglobulinémie de Waldenström**

L'expression de gène dans une cellule est contrôlée par l'enroulement ou le déroulement de l'ADN autour de structures appelées histones. Les enzymes histone acétylase aident la cellule à dérouler l'ADN compact, le rendant ainsi plus accessible pour la transcription de gène. Au contraire l'action des enzymes histone déacétylases (HDAC) conduit à la formation d'ADN condensé et peut donc réguler l'expression de gène. On a fait la liaison entre cancer et acétylation anormale de l'histone. L'utilisation d'« inhibiteurs de l'histone déacétylase », une des classes de nouveaux médicaments qui se développe le plus rapidement, constitue la base pour un nouveau traitement anticancer sophistiqué, particulièrement pour les formes cancéreuses hématologiques. Les inhibiteurs n'ajoutent rien et ne détruisent pas l'ADN, mais, au lieu de cela, normalisent l'ADN existant, forçant les cellules à se comporter normalement. Le comportement anormal de cellules cancéreuses peut ainsi être ciblé et modifié complètement avec une toxicité qui semble minimale pour les cellules normales. Actuellement, cinq de ces produits ont été étudiés dans des expérimentations cliniques de phase 1 et 2 sur des lymphomes. Les lymphomes à lymphocytes T, rares, sont les premiers lymphomes où des inhibiteurs de l'HDAC semblent avoir montré une efficacité et un de ces produits apparaît également efficace dans le lymphome d'Hodgkin. Des études récentes dans le myélome multiple ont montré que la combinaison d'inhibiteurs HDAC et de bortezomib (Velcade) est tout à fait efficace. Les résultats de ces études sembleraient suggérer que les inhibiteurs HDAC seuls, ou en combinaison avec d'autres médicaments comme bortezomib, peuvent avoir une activité dans la MW.

- **Dr. K. Anderson : Application des leçons apprises dans le traitement du myélome multiple à la Macroglobulinémie de Waldenström**

Le Dr Docteur Kenneth C. Anderson, Chef du Département d'Oncologie hématologique au *Dana Farber Cancer Institute, Harvard University, Boston, MA*, a donné une excellente conférence sur l'application potentielle du savoir acquis grâce à l'étude du myélome multiple (MM) et à l'étude et au traitement de la MW. Le Dr Anderson a réaffirmé sa conviction, basée sur sa vaste expérience dans la recherche sur le MM, que l'oncogénomique (étude des gènes du cancer/ADN/ARN) aussi bien que la poursuite de l'investigation du micro-environnement de la moelle osseuse sont les deux secteurs clefs de la recherche qui amèneront l'information la plus importante sur la biologie et les futurs traitements de la MW qui en résulteront. La recherche fondamentale sur les interactions essentielles entre la MW et des cellules de « soutien » (plasmocytes de la moelle osseuse par exemple) dans le micro-environnement de la moelle permettra des thérapies ciblées spécifiques qui aideront à surmonter la résistance aux traitements et mèneront finalement à une amélioration de l'état des patients. Les traitements immuno-modulateurs tels que thalidomide et lenalidomide (Revlimid) aussi bien que l'inhibiteur du protéasome bortezomib (Velcade) sont des exemples de la thérapie ciblée sur le micro-environnement de la moelle osseuse dans le MM, qui a été utilisée avec succès dans la MW. Une focalisation maintenue sur l'oncogénomique identifiera aussi les nouvelles thérapies en combinaison qui seront basées sur le profil génétique du patient individuel. Les anticorps monoclonaux (MAbs) Anti-CD40, SGN-40 et HCD122, qui sont déjà en cours d'essais cliniques dans le MM, comme agents exclusifs ou en combinaison avec d'autres agents pour en augmenter l'efficacité, seront sûrement évalués pour la MW dans un avenir proche. Les molécules messagères intercellulaires (cytokines) sont aussi un secteur de

recherche clinique active dans le MM. Cibler les voies de signalisation qui interviennent dans la croissance et la survie des cellules MM tout comme réduire l'influence de cellules bénignes qui « aident » ces cellules MM dans la moelle (par exemple les mastocytes) est possible grâce à l'utilisation des MABs et d'autres agents biologiques (des inhibiteurs de petites molécules). Les voies de signalisation entre les cellules malignes elles-mêmes sont un secteur d'investigation important et complexe. Les médicaments perifosine, enzastaurin et Velcade sont les exemples des nouveaux agents qui ciblent PKC, Akt, NF-κB et protéasomes. Beaucoup d'autres agents en cours d'essais, trop nombreux pour les nommer tous, ciblent ces voies et aussi de nouvelles voies de signalisation récemment identifiées et complexes. La thérapie combinée : velcade, perifosine, immunomodulateurs, inhibiteurs d'histone déacétylase, et/ou d'autres agents, sont porteurs de grandes promesses. Cependant le Dr Anderson a rapidement indiqué qu'avec les agents biologiques, le plus n'était pas nécessairement le meilleur. On a constaté que la seconde génération de nouveaux produits comme les inhibiteurs du protéasome NPI0052 et Carfilzomib, étaient en mesure de vaincre la résistance à Velcade et ont des effets indésirables de moindre intensité pour les patients, telle la neuropathie, si souvent rencontrée chez les patients MW.

L'exposé du Dr Anderson a abordé beaucoup d'autres événements nouveaux dans le traitement du MM et les voies transversales possibles avec le traitement de la MW. Son message principal, qu'il a répété plusieurs fois, était que les avancées dans la thérapie du MM et de la MW reposent sur la recherche fondamentale dans les domaines tels que l'oncogénomique ("l'analyse de l'ADN c'est l'avenir") et la biologie du micro-environnement de la moelle osseuse.

- Dr. G. Merlini : **Biologie et thérapie de l'amylose associée à la protéine monoclonale IgM.**

Les maladies amyloïdes sont des désordres hématologiques sérieux caractérisés par le repliement incorrect de protéines. Celles des protéines incorrectement repliées s'agrègent en dépôts fibreux insolubles dans des endroits critiques du corps, entraînant des défaillances organiques telles que la mort peut s'ensuivre. Dans l'amylose à chaînes légères d'immunoglobuline (AL), des chaînes légères toxiques (kappa ou lambda) sont produites qui peuvent causer des dégâts organiques multiples. Dans l'étude du Dr Merlini portant sur 862 patients présentant une amylose AL, 52 (6 %) avaient une anomalie monoclonale IgM sous-jacente : ces patients étaient plus âgés (67 contre 63 ans), avaient les niveaux plus élevés de lymphadénopathie (30 % contre 4 %) et avaient une atteinte moins sévères des reins. Les chaînes légères Kappa étaient plus fréquentes chez les patients avec une IgM monoclonale que chez les autres patients AL (39 % contre 25 %); cependant, il y avait une prédominance nette de clones lambda dans les IgM monoclonales par rapport aux patients AL. Les facteurs pronostiques principaux étaient l'atteinte cardiaque et la réponse à la chimiothérapie. Les patients avec une IgM monoclonale avaient des taux de survie semblables à ceux des patients « généraux » AL. Les traitements les plus efficaces étaient la greffe autologue de cellules souches et la chimiothérapie par analogues des purines (par exemple fludarabine). Le traitement agressif de l'amylose AL semble améliorer significativement la survie.

## **Session XII – Session « POSTERS des JEUNES CHERCHEURS »**

- Dr. X. Jia : **Le LBH 589, nouvel inhibiteur de HDAC dérivé de l'acide hydroxamique, induit une activité antitumeur in vitro dans la Macroglobulinémie de Waldenström.**

Les inhibiteurs de l'histone déacétylase (HDAC) sont de nouveaux agents excitants dans le traitement des affections hématologique malignes (voir la Session XI : Traitement de WM : le Rôle émergent des inhibiteurs de l'Histone Deacetylase, par le Dr O. O'Connor).

Le Dr. Jia et ses collègues du laboratoire du Dr. Ghobrial au Dana Farber Cancer Center, Boston, MA, ont évalué LBH589, le nouvel inhibiteur de HDAC sur des lignées cellulaires MW existantes aussi bien que sur des cellules primaires CD19+ et cellules stromales de moelle osseuse (BMSC) obtenues chez des patients MW. Le LBH589 a diminué significativement la prolifération cellulaire et abouti à la mort des cellules dans les lignées cellulaires MW aussi bien que dans les cellules primaires CD19+ et dans les cellules MW. LBH589 était efficace dans les cellules de moelle osseuse MW malgré la présence de BMSC, IL-6 et IGF-1, qui sont connus pour induire la résistance aux thérapies conventionnelles. LBH589 n'a pas endommagé les cellules mononucléaires du sang périphérique de donneurs sains. LBH589 exerce son effet principalement sur les voies **apoptotiques**, de manière dose-dépendante. Il y a une sur-régulation significative d'un facteur de transcription pro-apoptotique et une sous-régulation des protéines anti-**apoptotiques**. LBH589 a aussi inhibé des voies NF- $\kappa$ B importantes.

- Dr J. Sun : **Les inhibiteurs de l'histone déacétylase montrent une activité préclinique significative en traitement unique ou en combinaison avec bortezomib dans la Macroglobulinémie de Waldenström.**

Les histones déacétylases (HDACs) sont impliquées dans la régulation de la transcription de l'ADN et la transduction du signal des cellules (voir la Session XI : Traitement de WM : le Rôle émergent des inhibiteurs de l'Histone Déacétylase, par le Dr O. O'Connor). Le Dr. Sun et ses collègues du laboratoire du Dr Treon au Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, ont mis en évidence la sur-régulation des HDACS dans des cellules WM par des techniques d'**analyse d'expression de gènes**. L'activité des HDACs de classe I, II, III a été étudiée en utilisant les inhibiteurs d'HDAC Vorinostat (Classe I), Trichostatin A (Classe II) et Sirtinol (Classe III) en mono-thérapie et en combinaison avec bortezomib (Velcade) sur des lignées cellulaires MW. Il y a eu non seulement une augmentation de la suppression des cellule tumorales dose-dépendante pour les 3 classes d'inhibiteurs HDAC, mais on a constaté aussi une suppression synergétique des cellules tumorales pour les 3 classes d'inhibiteurs, quand ils ont été utilisés en combinaison avec des doses sub-létales de bortezomib. Des études semblables sont maintenant conduites sur des modèles animaux de tumeur MW (souris humanisées : SCID-hu) afin de poursuivre l'élucidation du mécanisme d'action de l'inhibition combinée du HDAC et du protéasome dans la MW. Les résultats de ces études pourraient encourager le développement de nouvelles expérimentations cliniques évaluant les inhibiteurs de l'HDAC, avec et sans bortezomib, dans le traitement de la MW.

- Dr. H. Ngo : **L'interaction SDF-1/CXCR4 et VLA-4 régule la migration des cellules tumorales dans la Macroglobulinémie de Waldenström.**

Les cellules de tumeur MW migrent continuellement (*homing*), du système circulatoire à la moelle osseuse, ce qui aboutit à l'infiltration significative de la moelle osseuse chez la plupart des patients.

Le Dr. Ngo du Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, a examiné les mécanismes complexes grâce auxquels les cellules MW naviguent et trouvent leur voie vers la moelle osseuse. Il s'avère que les cellules MW expriment des niveaux élevés de **chimiokine** (attractant chimique) et des récepteurs d'adhérence **CXCR4** et VLA-4. On a pu mettre en

évidence l'inhibition de la migration des cellules MW lorsqu'on bloque l'effet de CXCR4 avec l'inhibiteur AMD3100. L'inhibition de CXCR4 ou de VLA-4 a aussi diminué l'adhérence aux cellules stromales dans la moelle osseuse, aboutissant à augmenter leur sensibilité à bortezomib. La migration et l'adhérence des cellules MW dans le micro-environnement de la moelle osseuse ont été encore mieux expliquées par l'étude des voies de signalisation aval comme [CXCR4/SDF-1](#) et leur interaction avec VLA-4.

- Dr. B. Hivert : **Syndrome de Willebrand acquis et anomalies du facteur von Willebrand dans la macroglobulinémie de Waldenström.**

La [maladie de Willebrand](#) est l'anomalie de coagulation héréditaire la plus fréquemment décrite chez l'homme, bien qu'elle puisse aussi être acquise à l'occasion d'autres états pathologiques. Le [syndrome de Willebrand acquis](#) (AvWS), trouble de la coagulation observé dans la MW semble être le résultat de mécanismes pathogènes multiples. L'adsorption sélective et pathologique du facteur von Willebrand (vWF : protéine exigée pour la l'agrégation des plaquettes sanguines) sur les cellules de tumeur MW, augmente la destruction de la protéine vWF et la présence d'anticorps anti-vWF, neutralisés ou non, peut aussi contribuer au syndrome de Willebrand acquis (AvWS). Le Dr. Hivert et ses collègues du Centre Hospitalier Schaffner, à Lens, France, ont cherché à déterminer la fréquence d'AvWS chez les patients MW. Les deux examens de laboratoire les plus fréquemment utilisés pour la maladie de Willebrand sont : le dosage de l'activité co-facteur de la ristocétine (vWF:RCo) et le dosage du facteur Willebrand « antigène » (vWF:Ag). Ces deux tests ont été réalisés pour 58 patients WM, 25 patients avec IgM-MGUS et d'autres désordres lymphoprolifératifs non MW. Le niveau moyen de l'IgM sérique était de 18 g/L contre 7 g/L et 7 patients MW ont été identifiés avec AVWS. Il semble qu'il y avait un rapport significatif entre le niveau de l'IgM, le vWF:RCo et le vWF:Ag. La réduction des niveaux de l'IgM sérique par chimiothérapie et/ou par plasmaphérèse a entraîné une augmentation de vWF:RCO et vWF:Ag et une diminution de la fréquence des problèmes hémorragiques. Parmi les 7 patients MW avec AvWS, 5 ont présenté des complications hémorragiques, principalement des saignements de nez, mais aussi des complications hémorragiques dans des procédures comme : biopsie de moelle osseuse, chirurgie de la cataracte et insertion de cathéters pour plasmaphérèse. Les auteurs proposent de tester systématiquement l'activité vWF chez les patients MW, avant les procédures de diagnostic initiales, puisque les patients MW peuvent avoir des anomalies de coagulation liées à l'AvWS.

- Dr. S. Poulain : **Le polymorphisme SDF-1 (-801 GA) est-il un nouveau facteur pronostique génétique de survie après initiation du traitement dans la Macroglobulinémie de Waldenström ?**

La chimiokine SDF-1 (*stromal derived factor*) et son interaction avec le récepteur de chimiokine CXCR4 influencent la migration (*homing*) des cellules MW vers le micro-environnement de la moelle osseuse. Un [polymorphisme](#) sur le gène SDF-1 peut aboutir à la surproduction de SDF-1, facteur chimio-attractant des cellules MW. Cette étude du Dr. Poulain, du Centre Hospitalier de Valenciennes, France, a évalué les implications cliniques du polymorphisme spécifique SDF-1 (-801GA) chez des patients MW. Le génotype SDF-1 de 114 patients MW (M/F=0,65, âge médian : 68 ans [39-91]) a été déterminé par la technique [PCR RFLP](#). 33 % des patients MW étaient [hétérozygotes](#) pour l'allèle SDF-1 (SDF-1-801GA). Comparés au reste des patients MW étudiés, on n'a pas noté chez ces patients de caractéristiques biologiques ou cliniques particulières lors du diagnostic. Cependant 94 % des patients avec le [génotype](#) SDF-1 (-801GA) ou SDF-1 (-801AA) ont eu

une survie à cinq ans après initiation d'un traitement, comparés au 59 % qui ont eu le même taux de survie de 5 ans après initiation d'un traitement chez les patients MW avec le génotype SDF-1 (-801GG). Il n'y a eu aucune différence dans l'incidence de transformation de la maladie : syndrome myélodysplasique, leucémie aiguë ou formations cancéreuses secondaires entre chaque sous-groupe de génotype. Les auteurs en concluent que le pronostic pour la survie d'un patient MW après initiation d'un traitement pourrait être rapproché de la présence d'un polymorphisme spécifique sur le gène SDF-1.

- Dr. L. Vallat : **Vers une entité protéomique spécifique à la MW ?**

La protéomique est l'étude scientifique des protéines produites par les gènes des cellules. Elle englobe l'identification, la quantification, la structure et la fonction des protéines (en particulier celles impliquées dans des sentiers métaboliques). Un certain nombre d'études en recherche génétique a déjà identifié des anomalies dans les chromosomes et l'expression de gènes chez les patients MW, comparés à d'autres désordres lymphoprolifératifs (leucémie lymphoïde chronique (CLL), myélome multiple (MM)). Le Dr. Vallat et ses collègues de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, France, ont cherché à évaluer ces anomalies génétiques en déterminant les différences protéomiques entre des patients ayant : une MW non traitée, un lymphome de la zone marginale (MZL), et limite entre MZL, IgM monoclonale et LLC. En utilisant des techniques sophistiquées de laboratoire, 129 protéines ont été identifiées comme étant statistiquement exprimées de façon différentielle dans la MW en comparaison avec la CLL et le MZL. Certaines des protéines identifiées sont impliquées dans la croissance et la survie des cellules MW. Les chercheurs continuent à définir la signature protéomique de la MW chez un plus grand nombre de patients en identifiant et en validant 12 protéines qui sont sur-régulées et 39 sous-régulées. Cette signature protéomique pourrait servir un jour de marqueur diagnostique et pronostique de la MW.

- Dr. T. Ioakimidis : **Comparatif des résultats obtenus après traitement de patients MW par CP-R, CVP-R et R-CHOP.**

L'amélioration des résultats des patients avec un lymphome non-hodgkinien traités avec rituxan combiné à des chimiothérapies a conduit à s'interroger sur la nécessité d'utiliser les médicaments potentiellement toxiques tels que Adriamycine et Vincristine dans le traitement des patients MW. Le Dr T. Ioakimidis et ses collègues du Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA, ont passé en revue les données de 60 patients MW qui avaient été traités dans leur institution avec l'une ou l'autre des combinaisons : Cytoxan + Prednisone + Rituxan (CP-R, n=20), Cytoxan + Adriamycine + Prednisone + Rituxan (CVP-R, n=17), ou Cytoxan + Adriamycine + Vincristine + Prednisone + Rituxan (R-CHOP-R, n=23). L'âge médian, le taux médian d'IgM et de  $\beta$ -2M pour les patients étaient : 65, 2620, 2.3 (CP-R); 60, 2220, 3.3 (CVP-R); 54, 5150, 3.6 (CHOP-R). Le taux de réponse globale, le taux de réponse complète ou presque complète et la diminution médiane de l'IgM sérique étaient : 90 %, 0 %, -54 % (CP-R); 88 %, 12 %, -67 % (CVP-R); 83 %, 17 %, -63 % (CHOP-R). Les résultats de l'étude font apparaître des taux de réponse globale comparables mais la réponse complète la plus importante ou les taux de réponse presque complets sont ceux des patients qui ont été traités avec CVP-R et CHOP-R. Le taux de toxicité était significativement plus important pour les patients traités avec CVP-R et CHOP-R (neutropénie, fièvre, neuropathie liée au traitement) comparés à CP-R. Les auteurs suggèrent que chez des patients comparables, l'utilisation de CP-R puisse procurer des taux de réponse globale également efficaces et minimise la toxicité liée au traitement.

- **Dr. S. Peinert : Les combinaisons de traitement basées sur fludarabine sont-elles plus efficaces en première ligne ou en traitement de sauvetage pour les patients avec une macroglobulinémie de Waldenström ?**

Il devient de plus en plus clair que les thérapies combinées sont plus efficaces qu'une thérapie par agent unique dans le traitement de la MW. Le Dr. Peinert et ses collègues du *Peter MacCallum Cancer Center, East Melbourne, Australie*, ont passé en revue les données de 24 patients ayant reçu de la Fludarabine intraveineuse en thérapie combinée. Les combinaisons utilisées étaient : F + cyclophosphamide (C); FC + rituximab (R); F + mitoxantrone (M); F + R. Les patients ont achevé au moins deux cycles de traitement, l'âge médian était 57ans [36-89], 84 % étaient des hommes, le temps médian depuis le diagnostic était de 22 mois et le taux de référence de l'IgM était de 31g/L. Une médiane de 4 [2-6] cycles a été administrée par patient ; aucune complication mettant en jeu la vie du patient n'est intervenue ; 3 des patients lourdement pré-traités ont développé par la suite un MDS/AML à 52, 61 et 99 mois après le traitement ; 78 % des patients ont obtenu une réduction médiane de l'IgM de 90 %, parmi lesquels un patient a présenté une réponse complète avec immunofixation négative. La survie médiane jusqu'à nouvelle progression de la maladie était de 57 mois pour tous les patients, les taux de survie à 5 et 10 ans étaient respectivement 85%  $\pm$ 8 % et 68%  $\pm$ 13 % (le suivi médian a été de 63 mois).

Les 6 patients précédemment non traités étaient vivants sans progression de la maladie (suivi médian de 50 mois). Les auteurs en concluent qu'une thérapie basée sur fludarabine en combinaison est hautement active chez les patients MW déjà traités ou non traités. Cependant les taux élevés de réponse et les rémissions prolongées doivent être mis en balance avec le risque cumulatif d'un MDS/AML lié à ce traitement chez des patients lourdement pré-traités.

Apoptotique : adjectif, qui est relatif à l'apoptose. L'apoptose est un processus cellulaire normal qui mène à la mort programmée de la cellule. L'apoptose est un événement génétique puissamment réglé et codé qui cause la mort de la cellule à un certain moment. Certaines cellules malignes sont incapables de suivre le processus naturel d'apoptose à cause de mutations génétiques. L'apoptose peut être déclenchée par des stimuli divers, intérieurs ou extérieurs à la cellule : par activation de récepteurs de surface (par exemple CD20), par dommage de l'ADN s'il y a défaut dans les mécanismes de réparation de l'ADN, par le traitement avec des drogues cytotoxiques ou l'irradiation, par un manque de signaux de survie, etc.

Chimiokines ou chémokines : protéines sécrétées par les cellules qui sont capables d'attirer chimiquement et d'activer des leucocytes. Les chimiokines sont impliquées dans une large variété de processus incluant les types aigus et chroniques d'inflammation, des maladies infectieuses et le cancer. Les chimiokines peuvent attirer des cellules cancéreuses et aider à déterminer les sites vers lesquels les cellules cancéreuses vont s'étendre par métastase. La plupart des chimiokines appartiennent à une des deux sous-familles principales, CXC et CC.

## GLOSSAIRE DE TERMES CHOISIS

**Allèle** : Un membre d'une paire de gènes occupant un locus ou endroit spécifique, sur un chromosome. Exemple : dans une paire d'allèles qui contrôle la couleur des yeux, un allèle code pour des yeux bleus et un autre allèle pour des yeux bruns. Certains allèles sont dominant sur d'autre allèles, comme dans le cas d'unions hétérozygotes (où les allèles sont différents, par contraste avec des appariements homozygotes où les allèles sont identiques). Chez les humains, des caractères simples comme la couleur des yeux peuvent résulter de l'intervention d'une seule paire d'allèles, mais des protéines complexes comme les immunoglobulines, ou des protéines impliquées dans des voies complexes, engagent habituellement l'interaction de plusieurs paires d'allèles.

**Analyse ou étude des profils d'expression des gènes** : mesure de l'activité (profils d'expression de gène) de gènes multiples pour créer une image globale de la fonction cellulaire. Cette méthode de recherche mesure l'ARN messager issu des gènes et permet de différencier les cellules qui se divisent activement ou de montrer la réaction des cellules à un traitement particulier. Les études de profils d'expression de gène font apparaître quels gènes montrent des différences significatives dans certaines conditions expérimentales. Ces études sont aussi utilisées comme test diagnostique pour aider à prévoir quels patients peuvent répondre au traitement et quels patients ont un risque accru de rechute du cancer.

**Apoptose** : un processus cellulaire normal qui mène à la mort programmée de la cellule. L'apoptose est un événement génétique puissamment réglé et codé qui cause la mort de la cellule à un certain moment. Certaines cellules malignes sont incapables de suivre le processus naturel d'apoptose à cause de mutations génétiques. L'apoptose peut être déclenchée par des stimuli divers, intérieurs ou extérieurs à la cellule : par activation de récepteurs de surface (par exemple CD20), par dommage de l'ADN s'il y a défaut dans les mécanismes de réparation de l'ADN, par le traitement avec des drogues cytotoxiques ou l'irradiation, par un manque de signaux de survie, etc.

**Apoptotique** : adjectif, qui est relatif à l'apoptose.

**Chimiokines** ou **chémokines** : protéines sécrétées par les cellules qui sont capables d'attirer chimiquement et d'activer des leucocytes. Les chimiokines sont impliquées dans une large variété de processus incluant les types aigus et chroniques d'inflammation, des maladies infectieuses et le cancer. Les chimiokines peuvent attirer des cellules cancéreuses et aider à déterminer les sites vers lesquels les cellules cancéreuses vont s'étendre par métastase. La plupart des chimiokines appartiennent à une des deux sous-familles principales, CXC et CC.

**Chimiotactisme** ou **chimiotaxie**: phénomène par lequel les cellules, des bactéries et d'autres organismes dirigent leurs mouvements selon la présence de certains signaux chimiques dans leur environnement. Le chimiotactisme est un élément crucial dans les phases précoces du développement (par exemple le mouvement du spermatozoïde vers l'œuf pendant la fertilisation) et dans les phases suivantes de développement (par exemple la migration de neurones ou de lymphocytes) aussi bien que dans sa fonction normale (le mouvement des leucocytes vers les lieux de l'infection). Le chimiotactisme est impliqué dans le mouvement

des cellules cancéreuses d'un endroit du corps vers un autre (par exemple les métastases du cancer, le retour des cellules vers la moelle osseuse).

**CXCR4** : (récepteur de chimiokines CXC) un récepteur de chimiokine spécifique pour le SDF-1 (*stromal-derived-factor-1*), molécule dotée d'une activité chimiotactique puissante pour les lymphocytes. Le ligand SDF-1 du CXCR4 est connu pour jouer un rôle important dans le retour des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse. Parce que l'interaction entre SDF-1 et CXCR4 joue un rôle important dans le maintien dans la moelle osseuse des cellules souches hématopoïétiques, les produits qui bloquent le récepteur CXCR4 semblent être capable "de mobiliser" des cellules souches hématopoïétiques dans le système sanguin, en tant que cellules souches périphériques.

**Cytokines** : N'importe laquelle des multiples protéines régulatrices, comme les interleukines, les lymphokines, les chimiokines qui sont secrétées par les cellules du système immunitaire, et qui interviennent comme des médiateurs intercellulaires dans la génération d'une réponse immunitaire.

**Cytométrie de flux, ou cytométrie en flux** : Méthode de tri et de mesure des types de cellules par marquage fluorescent sur la surface des cellules.

**Épidémiologie** : Etude des facteurs affectant la santé et la maladie des populations, identifiant les facteurs de risque de maladie et déterminant des approches de traitement optimales.

**FISH** : (*Fluorescence in situ Hybridization*) Hybridation fluorescente in situ. Technique de génétique moléculaire spéciale, qui permet l'identification des anomalies chromosomiques résultant de variations génétiques. FISH complète les analyses de routine en utilisant des sondes ADN spécifiques d'un chromosome. Une portion de gène mutée dans un chromosome peut être éclairée ou mise en fluorescence lorsque elle est délimitée par une sonde spéciale. Des modifications génétiques dans certains cancers peuvent être détectées grâce à cette méthode.

**Gammopathie monoclonale** : augmentation anormale, à partir d'un seul clone de cellule (une cellule unique et sa lignée) de la synthèse d'une immunoglobuline, protéine ayant une activité d'anticorps dans le sang.

**Génotype** : le code génétique hérité par un individu et qui lui est propre.

**Hétérozygote** : qui possède deux formes différentes d'un gène particulier, chacun étant hérité d'un parent. Hétérozygote s'oppose à homozygote, qui indique la possession de deux copies identiques du même gène.

**Hépatosplénomégalie**: Augmentation anormale et simultanée de la taille du foie et de la rate, comme on peut la rencontrer dans des cas de lymphome et d'autres maladies.

**Immunophénotypage** : Technique utilisée en recherche fondamentale et en laboratoire de diagnostic pour étudier la protéine exprimée par des cellules (l'immunophénotype, par exemple CD19+CD20-). Il implique le marquage de leucocytes avec des anticorps dirigés contre des protéines de surface de leur membrane. L'identification des cellules peut être précisément déterminée en choisissant des anticorps appropriés. Les cellules marquées sont traitées en cytométrie de flux, utilisant un instrument à base de laser capable d'analyser des milliers de cellules par seconde. Cette procédure peut être exécutée sur des cellules du sang, de la moelle osseuse, ou du liquide céphalo-rachidien.

**Interleukines** : (IL) : un groupe de protéines messagères produites principalement par les leucocytes et d'autres cellules de l'organisme, qui aident à réguler les réponses immunitaires.

**Ligand** : molécule comme une cytokine, une hormone, ou un neurotransmetteur, qui se lie à un récepteur spécifique.

**Lymphadénopathie** : Maladie ou augmentation de volume des ganglions

**Lymphoplasmocytaire** : Composé de lymphocytes et plasmocytes.

**Lymphoprolifératif** : se réfère à la prolifération des cellules de moelle osseuse qui donnent des cellules lymphoïdes (comme les lymphocytes et les plasmocytes) et d'autres cellules apparentées (comme les macrophages). Le terme lymphoprolifératif est à distinguer de myéloprolifératif qui se réfère à la prolifération d'éléments de moelle osseuse incluant les globules rouges, granulocytes et plaquettes sanguines.

**Lymphome lymphoplasmocytaire** : type indolent de lymphome non-Hodgkinien caractérisé par des niveaux anormaux d'anticorps IgM dans le sang l'augmentation de volume du foie, de la rate et des ganglions, également appelé Macroglobulinémie de Waldenström (Institut National du Cancer, Instituts nationaux américains de Santé : Dictionnaire des Termes du Cancer).

**Maladie de Willebrand** (*von Willebrand disease* : vWD). C'est l'anomalie de coagulation héréditaire la plus commune décrite chez l'homme; elle peut aussi être acquise suite à d'autres affections médicales. Les divers types de vWD se présentent avec des degrés variés de tendance hémorragique, d'habitude sous forme d'hématomes, saignements de nez et des gencives. Quand on soupçonne cette maladie, on doit rechercher dans le plasma du patient les déficiences à la fois quantitatives et qualitatives en facteur von Willebrand (vWF). On mesure pour cela la quantité de vWF dans un test avec l'antigène vWF et la fonctionnalité de vWF en mesurant l'activité du cofacteur ristocetin (VWF:RCo).

**MDS/AML** : syndrome **myélodysplasique** (*myelodysplastic syndromes*) désigne un état dans lequel la moelle osseuse ne produit pas assez de cellules sanguines normales; terme souvent utilisé de façon interchangeable ou simultanément avec leucémie aiguë myéloblastique (*acute myeloblastic leukemia*), une maladie qui progresse rapidement et dans laquelle on trouve une quantité excessive de leucocytes immatures dans le sang et la moelle osseuse.

**Oncogène** : un gène qui, normalement, contrôle la croissance cellulaire. S'il est modifié, un oncogène peut promouvoir ou permettre la croissance non contrôlée du cancer. Les altérations peuvent être héréditaires ou causées par une exposition environnementale aux cancérogènes.

**PCR RFLP test** : une réaction de polymérisation en chaîne (*PCR*) est une technique clef dans la génétique moléculaire qui permet l'analyse de n'importe quelle séquence d'ADN par la reproduction (l'amplification) de portions choisies d'ADN. La PCR est si fortement efficace qu'elle permet une quantité indénombrable de copies d'ADN, et la PCR faite dans des tubes à essai prend seulement quelques heures. Un polymorphisme de longueur de fragment de restriction (*RFLP*) est une variation locale d'une séquence d'ADN d'un individu. La technique de base pour détecter les RFLPs implique la fragmentation d'un échantillon d'ADN par une enzyme de restriction, qui peut reconnaître et couper l'ADN chaque fois qu'il reconnaît une petite séquence ou site de restriction hautement spécifique dans l'ADN. Le test PCR RFLP est une technique utilisée dans l'analyse des empreintes génétiques.

**Polymorphisme** : une variation naturelle qui survient dans une séquence d'ADN. Les polymorphismes sont utiles comme marqueurs génétiques parce qu'ils permettent aux chercheurs de distinguer entre ADN d'origines différentes. Les formes d'un gène (allèles) qui sont trop répandues dans la population pour être appelées mutations ou être considérées comme anormales sont appelées des polymorphismes. Les polymorphismes peuvent conférer un avantage dans certaines circonstances (par exemple la réponse à rituximab).

**Protéasome** : une machine à dégrader les protéines à l'intérieur de la cellule qui peut digérer et transformer un grand nombre de protéines en polypeptides courts et acides aminés. Il est creux et ouvert aux deux extrémités pour permettre à la protéine d'entrer pour être digérée. Une cellule humaine contient environ 30 000 protéasomes. Ces structures en forme de baril peuvent dégrader pratiquement toutes les protéines et les transformer en peptides long de 7 à 9 acides aminés.

**Protéomique** : un champ d'étude dans la biologie moléculaire englobant l'identification, la quantification, la structure et la fonction des protéines et l'effet de modifications, d'interactions et d'activités de ces protéines dans la cellule. Les protéines sont les parties essentielles des organismes vivants comme elles sont les composantes principales des sentiers métaboliques physiologiques des cellules.

**Rétinopathie** : N'importe quelle maladie de la rétine, la membrane sensible à la lumière située l'arrière de l'œil.

**SDF-1** : (stromal-derived-factor-1) : petite cytokine appartenant à la famille chimiokine qui est officiellement désignée chimiokine ligand 12 (CXCL12). SDF-1 est le seul ligand connu pour CXCR4 (récepteur de chimiokine CXC). CXCL12 est fortement chimiotactique pour les lymphocytes. Le gène SDF-1 est situé sur le chromosome 10q11.1.

**Trisomie** : présence de trois copies d'un chromosome au lieu des deux normales. La trisomie commune la plus connue est la trisomie 21 (mongolisme)

**Trogocytose** : Transfert de matériel de membrane de cellule (récepteurs de cellule-T comme CD80 et CD86 par exemple) entre cellules-T; souvent utilisé comme un mécanisme de communication entre des cellules-T auxiliaires et des cellules-T cytotoxiques, ce pourrait être un moyen par lequel les cellules tumorales peuvent échapper à la détection du système immunitaire de l'organisme.

**Syndrome de von Willebrand acquis** : (AvWS) : L'AvWS peut survenir chez des patients avec des auto-anticorps comme c'est le cas dans la MW. Dans ce cas la fonction de vWF n'est pas inexistante mais le complexe de vWF-anticorps est rapidement évacué de la circulation. Voir **Maladie de Willebrand**.

*Il est possible de trouver d'autres définitions utiles sur le site :*

<http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/alpha.php>