

SIXIEME ATELIER INTERNATIONAL SUR LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

SOMMAIRE DES RESUMES ET EXPOSES

Par Guy Sherwood, M.D., Administrateur IWWMF

Le rapport du Dr Sherwood est rédigé au bénéfice du lecteur non spécialiste, intéressé par les plus récentes recherches concernant la compréhension et le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström.

Le Sixième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström (IWWM-6) s'est tenu du 6 au 10 octobre 2010 à Venise, Italie. Cette réunion scientifique de premier plan sur la MW fut suivie par près de 200 personnes venues du monde entier. L'atelier de 3 jours a comporté 15 sessions d'exposés et un total de 80 présentations par 90 conférenciers, incluant 14 jeunes chercheurs, 5 présentations d'invités, 5 débats et 2 panels de discussions.

Les sessions de l'IWWM-6 étaient très bien organisées mais extrêmement denses, avec des échanges rapides sur les dernières informations concernant la pathogenèse, la génétique, l'immunologie, la biologie moléculaire de la MW, ainsi que les caractéristiques cliniques, les traitements et les orientations futures des traitements de la MW. J'ai tenté de résumer brièvement ici les faits les plus marquants de cet atelier et de donner mes observations personnelles sur les présentations qui m'ont semblé les plus révélatrices.

Pour plus d'informations :

www.wmsummit.org/wmwkshop/Venice-2010/Overview.htm

Résumé de l'atelier :

www.wmsummit.org/wmwkshop/Venice-2010/Abstracts.htm

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 matières

PARTIE 1 : BIOLOGIE FONDAMENTALE DE LA MW	3
Session 1 : Les défis pathologiques du diagnostic de la MW.....	3
Session II : Prédilection génétique à la MW.....	4
Session III : Altérations génomiques et épigénétiques dans la MW.....	5
Session IV : Dérèglement du système immunitaire dans la MW	6
Session V : Les voies de signalisation moléculaires dans la croissance et la survie de la MW	7
PARTIE 2 : AVANCEES RECENTES DANS LES ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE LA MW	9
Session VI : Pronostic et facteurs prédictifs dans la MW.....	9
Session VII : Nouvelles approches thérapeutiques de la MW.....	10
Session VIII et IX : Le traitement de la MW.....	11
Session X : Evaluation de la réponse au traitement dans la MW.....	15
Session XI : Les défis du traitement de la MW.....	16
Session XII : Présentations des jeunes chercheurs.....	18
Session XIII : Focus sur la neuropathie périphérique liée à la MW.....	22
Sessions XIV et XV : Focus sur les morbidités liées à la MW.....	24
Conclusion et remerciements aux organisateurs.....	27

PARTIE 1 : BIOLOGIE FONDAMENTALE DE LA MW

Session I : Les défis pathologiques du diagnostic de la MW

- Dr. Harris (Etats-Unis): **Les caractéristiques pathologiques du lymphome lymphoplasmocytaire (LPL)**
- Dr. Ocio (Espagne): **Différences immunophénotypiques entre MGUS à IgM et MW**
- Dr. Morice (Etats-Unis): **Nouvelles caractéristiques immunophénotypiques de la MW**
- Dr. De Tute (Royaume-Uni): **Développement de la MW et du lymphome splénique de la zone marginale (SMZL)**
- Dr. Kyrtsolis (Grèce): **Le CD138 distingue peut-être le myélome multiple (MM) à IgM de la MW**
- Dr. Mikhael (Etats-Unis): **Différencier le MM à IgM de la MW**
- **Panel de discussion** des conférenciers de la Session I

La première session a été consacrée aux défis couramment rencontrés dans le diagnostic pathologique de la MW. La MW est définie comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) avec une implication médullaire et une gammopathie monoclonale, quelle que soit sa concentration. Les cellules caractéristiques trouvées dans les tissus infiltrés par la MW sont de petits lymphocytes, des plasmocytes, et des lymphoplasmocytes, plus une quantité accrue de mastocytes. Le rapport entre lymphocytes B et plasmocytes dans la moelle osseuse d'un patient MW est habituellement de 9 à 1. Etablir l'implication de la moelle osseuse est fondamental dans le diagnostic de la MW.

Il y a plusieurs maladies similaires à la MW, notamment le myélome multiple (MM), le myélome multiple à IgM (IgM MM), la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI, *en anglais monoclonal gammopathy of undetermined significance, IgM MGUS, nt*), et le lymphome splénique de la zone marginale, (*en anglais splenic marginal zone lymphoma (SMZL, nt)*). La capacité de différencier plus avant ces maladies de la MW s'appuie non seulement sur des caractéristiques cliniques, mais également sur des différences immunophénotypiques, différences établies par immunophénotypage, la technique utilisée pour identifier les cellules, basée sur l'identification de protéines sur leur surface. Pour distinguer la MW du MM, l'examen morphologique (forme et structure) des plasmocytes est la technique préférée. Dans la MW, plus les plasmocytes apparaissent normaux dans la composition cellulaire de la masse tumorale, meilleur est le pronostic. La distinction entre IgM MM et MW est décisive, car la conduite du traitement initial est significativement différente (sélection pour une greffe autologue de cellules souches et choix d'une maintenance à long terme). Les patients de MM à IgM ont une durée de vie plus courte que les patients à MW. La distinction entre IgM MGUS et MW est basée sur deux caractéristiques principales : la présence d'une infiltration médullaire par un lymphome lymphoplasmocytaire et des signes ou symptômes attribuables à la maladie. Lorsque l'on fait la difficile distinction entre la MW et son proche parent le lymphome splénique de la zone marginale (SMZL), on note que : le SMZL présente plus

d'adénopathies abdominales et une splénomégalie, 27% des patients SMZL sont positifs pour le virus de l'hépatite C (contre 9% pour la MW) ; les mastocytes sont relativement peu nombreux dans le SMZL ; et finalement la MW exprime plus CD138 que SMZL. Il est en conséquence raisonnable d'avancer que le développement d'un profil immunophénotypique spécifique à la MW améliorera ce diagnostic et permettra une identification plus précise des rémissions complètes.

Session II : Prédilection génétique à la MW

- Dr. Kyle (Etats-Unis): **IgM MGUS et MW indolente**
- Dr. Morra (Italie): **Facteurs prédictifs d'évolution de l'IgM MGUS et des troubles associés à l'IgM.**
- Dr. Lynch (Etats-Unis): **Prédilection familiale aux troubles des plasmocytes**
- Dr. Ogmundsdottir (Islande): **Paraprotéinémies familiales**
- Dr. Landgren (Etats-Unis): **Facteurs de risque de LPL/MW**
- Dr. McMaster (Etats-Unis): **Expositions environnementales dans la MW familiale**
- Dr. Hunter (Etats-Unis): **Etudes d'association pangénomique (GWAS) dans la MW.**
- Dr. Varettoni (Italie): **Cancers associés à la MW**
- **Panel de discussion** entre conférenciers de la session II

La seconde session a mis en relief les prédispositions génétiques à la MW. Le **Dr Robert Kyle** a présenté les résultats d'une étude de suivi à long terme de patients ayant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée à IgM (IgM MGUS). Environ 14% des patients ont développé un lymphome non-hodgkinien (NHL) ; 3% d'entre eux ont développé une MW. La probabilité de progression vers un NHL, MW incluse, est approximativement de 1,5% par an. La MW indolente (Smoldering Waldenström's Macroglobulinemia, SWM) est définie par un niveau d'IgM sérique égal ou supérieur à 30g/L et/ou une infiltration médullaire égale ou supérieure 10%, mais sans évidence de dommage organique ou de symptôme qui puisse être attribué à la maladie. Selon une autre étude de patients de la Mayo-Clinic ayant une SWM, 71% ont évolué vers une MW après une durée médiane de 4,6 années. Le niveau d'IgM sérique, la valeur de l'hémoglobine et l'infiltration médullaire ont été notés comme des facteurs de risque de progression.

Une étude de patients italiens atteints d'IgM MGUS a révélé qu'approximativement 10% d'entre eux progressaient vers une MW après une médiane de 75 mois. Un sous-ensemble intéressant de troubles est celui lié à l'IgM (IgM-related disorders, IgM-RDs), qui sont définis comme des gammopathies monoclonales caractérisées par les propriétés spécifiques de l'IgM en question – cryoglobulinémie et activités telles que anti-globules rouges, anti-plaquettes, anti-nerfs – sans aucune preuve de lymphome. Les IgM-RDs sont ainsi similaires aux IgM MGUS parce que dans les deux cas il n'y a pas de lymphome sous jacent et qu'ils présentent des probabilités de transformation en maladie malignes comme la MW. La probabilité de progression en trouble lymphoprolifératif était de 15% à 5 ans. On peut donc en conclure que, même si les IgM-RDs exigent fréquemment d'être traités pour leurs symptômes liés à l'IgM, le risque d'évolution en cancer est similaire à celui des IgM MGUS.

On estime que la prédisposition familiale (héréditaire) aux troubles des plasmocytes tels que la MW ou le MM est due pour une large part à des facteurs génétiques. Néanmoins, une réponse auto-immune chronique a été identifiée dans le MM comme dans la MW. L'existence de facteurs de risque environnementaux pour la MW paraît également impliquer une stimulation chronique du système immunitaire. En fait, les études examinant les MM et MW familiaux suggèrent des facteurs génétiques et expérimentaux communs à l'étiologie des deux maladies. En retour, ces facteurs méritent qu'on effectue des investigations génétiques et environnementales intensives dans l'avenir. En résumé, les risques familiaux accrus de développer MW, NHL, LLC (leucémie lymphoïde chronique) et MGUS, tout comme une histoire personnelle de certaines maladies auto-immunes (par exemple, le syndrome de Sjögren et l'anémie hémolytique auto-immune) et des états infectieux (pneumonie, septicémie, pyélonéphrite, sinusite, zona, et grippe) ont été fortement associés à un risque accru de MW. De plus, les patients ayant une MW familiale paraissaient aussi plus sujets aux expositions d'origine agricole, aux pesticides, aux poussières de bois, et aux solvants organiques, en comparaison des membres de familles non exposées. Des évaluations ultérieures d'individus ayant un nombre disproportionné de membres de leur famille atteints de troubles plasmocytaires similaires à la MW ont fait la liaison entre des anomalies dans la biologie des lymphocytes B et le développement de troubles affectant les IgG, IgA, et IgM. Une prévalence de troubles familiaux des lymphocytes B est observée chez plus de 20% des patients MW. Enfin, une incidence accrue de cancers secondaires a été rapportée chez les patients MW : dans une étude de patients MW, 22% ont développé des cancers secondaires. Les patients MW avaient un risque accru de lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), de syndrome myélodysplasique ou de leucémie myéloïde aiguë (MDS/AML), de cancer du cerveau et de cancer de la prostate. L'âge, le sexe ou les caractéristiques cliniques et hématologiques des patients MW lors de leur prise en charge n'ont pas d'influence sur le risque de développer un second cancer.

Session III: Altérations génomiques et épigénétiques dans la MW

- Dr Braggio (Etats-Unis): **Analyse par hybridation génomique comparative sur biopuce à haute résolution dans la MW.**
- Dr Poulain (France): **Etudes SNP/génomique dans la MW**
- Dr Nguyen-Khac (France): **Anomalies cytogénétiques dans la MW**
- Dr Sahota (Royaume-Uni): **Exploration du récepteur du lymphocyte B dans la MW**
- Dr Dunn-Walters (Royaume-Uni): **Analyse du répertoire de l'immunoglobuline des populations de cellules-B : des indices sur l'origine de la MW.**
- Dr Zhou (Etats-Unis): **Dérégulation des facteurs de transcription de la famille Ets dans la MW**
- **Panel de discussion** des conférenciers de la Session III

La troisième session traitait du sujet très complexe des anomalies génétiques et épigénétiques dans la MW. Les anomalies génétiques font référence aux changements dans les séquences d'ADN ; les anomalies épigénétiques font référence aux changements dans l'apparence ou l'expression des gènes provoqués par d'autres mécanismes que les changements de séquences dans l'ADN. En utilisant des technologies de pointe très sophistiquées, les chercheurs sont capables d'identifier des aberrations génétiques, à la fois celles partagées avec d'autres lymphomes de bas grade à lymphocytes B et

d'autres qui sont différentes dans la MW. Par exemple, les facteurs génétiques associés à la voie NF- κ B (une protéine complexe qui contrôle la transcription des gènes impliqués dans la réponse cellulaire à des stimuli comme le stress et la régulation de la réponse immunitaire aux infections) ont été observés chez environ 70% des patients MW, mais seulement chez 20-30% des autres maladies communes de type NHL. Les anomalies cytogénétiques dans la MW diffèrent de celles habituellement rapportées dans d'autres cancers à lymphocytes B et confirment l'originalité de cette maladie (la délétion 6q est l'anomalie cytogénétique la plus fréquemment rapportée dans la MW).

En plus des anomalies cytogénétiques, des mécanismes épigénétiques qui contribuent à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur par mutations ont également été notés. Il paraît évident qu'il existe une instabilité génétique progressive chez les patients MW. Les cellules tumorales MW ont des taux variables de différenciation qui mettent en échec la différenciation complète des plasmocytes. L'analyse des gènes impliqués dans la différenciation des lymphocytes B révèle la présence de facteurs qui répriment la différenciation cellulaire des plasmocytes en favorisant la survie des cellules tumorales. L'importance du récepteur du lymphocyte B ajoute à la complexité de la MW. Le récepteur du lymphocyte B (B-Cell receptor, BCR) est une protéine qui se trouve sur l'extérieur de sa membrane et qui, en adhérant à un antigène spécifique, provoque la prolifération et la différenciation de la cellule en une population de cellules sécrétant des anticorps (tels que l'IgM). De récentes études menées en Angleterre ont révélé que les cellules tumorales MW ont un BCR actif et fonctionnel, qui peut en retour devenir une cible potentielle pour de nouveaux agents de thérapies ciblées.

Pour compléter cette série de présentations très complexes, le **Dr. Steve Bogen**, Directeur Médical, *Clinical Chemistry Laboratory, Tufts Medical Center, Tufts University*, fit un exposé spécial. Nous sommes maintenant bien au fait qu'une stimulation antigénique chronique (ainsi que la génétique) contribuent au développement de la MW ; le rôle de l'IgM monoclonale présente un intérêt particulier dans la MW. La production de cette IgM est-elle une réponse à une infection ou juste une simple erreur de la machinerie génétique et cellulaire ? Une recherche est actuellement en cours en vue d'identifier la cible de cette IgM MW. Bien que pour certains la cible de l'IgM soit la gaine des nerfs qui conduit à une neuropathie douloureuse, ou peut-être les globules rouges ce qui entraîne une anémie, des études très récentes suggèrent que les patients MW peuvent partager une cible (ou des cibles) commune(s) pour l'IgM MW, telle qu'un agent infectieux. En fait, les données expérimentales publiées ont suggéré que des gammopathies (tel le myélome multiple) peuvent être associées à l'exposition chronique à des stimuli inflammatoires et infectieux, tels ceux provoqués par le virus de l'herpès.

Session IV: Dérèglements du système immunitaire dans la MW

- Dr Joshua (Australie): **Expansion clonale des lymphocytes cytotoxiques dans la MW**
- D. Gorochov (France): **Altération de la régulation de la fonction du lymphocyte T dans la MW**
- Dr Munshi (Etats-Unis): **Rôle de la voie TH17 dans la MW**
- Dr Jiang (Etats-Unis): **Dérèglement monocyttaire dans la MW**
- D. Grass (Allemagne) : **Le Paratag-7 hyperphosphorylé est une cible fréquente dans la MW**
- D. Rawstron (Royaume-Uni): **Suppression de l'immunité humorale dans les cancers indolents à lymphocytes B**

- **Panel de discussion** des conférenciers de la session IV

La quatrième session a fait le point sur les anomalies immunitaires dans la MW. L'un des développements les plus intéressants de l'immunologie a été l'étude des lymphocytes T dans les cancers à lymphocytes B. Les régulateurs T-cell (Treg, parfois dénommé suppresseur T-cell) constituent une sous population de lymphocytes T qui agit pour supprimer l'activation du système immunitaire. On a souvent constaté que la fonction Treg était altérée dans la MW ; cette découverte fait que ce dérèglement est supposé être responsable de la transformation de la MGUS en MW ou MM. Plus encore, une nouvelle population de cellules CD4, les cellules TH17, importantes dans le développement de l'immunité anti-tumorale et de l'auto immunité, était réduite dans la MW. Les cytokines pro-inflammatoires (molécules messagères) sont augmentées, contribuant une fois de plus au dysfonctionnement immunitaire dans la MW.

D'autres éléments cellulaires du système immunitaire des patients MW, comme les monocytes périphériques (un type de globule blanc qui peut provoquer une réponse immunitaire) manifestent un profil génétique caractérisé par des anomalies dans les gènes régulés positivement qui affectent l'immunité, l'inflammation et l'apoptose (mort cellulaire). La cible antigénique de la para protéine IgM dans la MGUS, le MM et la MW peut jouer un rôle dans ces maladies. Une protéine récemment découverte, dont la fonction est inconnue (paratarg-7) a été identifiée comme la cible antigénique d'une large proportion de patients atteints de MW familiale. Cette protéine et son gène associé, dominant, peuvent effectivement provoquer une auto-immunité et contribuer au développement de la MW familiale.

L'un des exposés, les plus frappants pour moi, fut la présentation du **Dr Andy Rawstron** du *St. James Institute of Oncology*, Leeds, Royaume-Uni, concernant la suppression progressive de l'immunité humorale dans les cancers indolents à lymphocytes B. Nous savons très bien que les infections récurrentes constituent un problème majeur pour les patients MW. Exprimé simplement, il apparaît qu'au début des cancers à lymphocytes B, incluant la MW, on observe [chez les patients] une majorité de lymphocytes B normaux mais qu'ensuite une diminution progressive des lymphocytes B normaux se produit au fil du temps. Cette déplétion est indépendante de la stabilité ou de la progression de la maladie liée au lymphocyte B – indépendante du niveau d'IgM. La diminution des immunoglobulines IgA et IgG (un état appelé hypogammaglobulinémie) est également un phénomène relativement lent apparaissant 2 à 3 ans après celle des lymphocytes B normaux. La mesure de la déplétion des lymphocytes B périphériques normaux peut fournir un meilleur indicateur de pronostic chez les patients ayant un cancer à lymphocytes B.

Session V : Les voies moléculaires dans la croissance et la survie de la MW

- Dr Ansell (Etats-Unis): **La voie Jack Stat dans la MW**
- Dr Terpos (Grèce): **Le support angiogénique dans la MW**
- Dr Roccaro (Italie) : **Les MicroRNAs dans la pathogenèse de la MW**
- Dr Cao (Etats-Unis): **Régulation MicroRNA anormale de la voie IRS-PI3K dans la MW**
- Dr Ken Anderson (Etats-Unis) : **Exposé spécial – Rôle des cellules dendritiques plasmocytaires dans la croissance et la survie des plasmocytes.**
- **Panel de discussion** des conférenciers de la session V

La session finale concernant la biologie fondamentale de la MW a été consacrée au sujet complexe et parfois déroutant des voies moléculaires impliquées dans la croissance et la survie de la MW. De façon très appropriée, le **Dr Stephen Ansell** de la Mayo-Clinic, Rochester, Minnesota, lança la session avec son exposé sur l'importante cytokine Il-6 et ses voies de régulation associées. Il-6 stimule la production d'IgM de façon significative via les cellules MW. L'inhibition des voies de régulation associées à la production d'IL-6 peut offrir une cible précieuse pour de futurs traitements de la MW. La production de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) constitue aussi une étape importante dans la progression de la MW. Les niveaux sériques de MIP-1 α , un puissant attractif chimique pour les macrophages et mastocytes, qui à leur tour contribuent à l'accroissement de l'angiogénèse, sont élevés dans la MW. On a découvert que les cellules MW produisent MIP-1 α ce qui peut avoir des conséquences importantes pour le traitement de la MW.

De futures cibles thérapeutiques furent également identifiées au cours de cette session. Les MicroRNAs sont de petits éléments d'ARN non codant qui régulent l'expression des gènes et sont à leur tour des régulateurs de la progression de la MW. Des études ont montré que l'expression anormale de miRNAs régulateurs offre un support pour le développement d'un traitement ciblé dans la MW.

La session s'acheva avec un exposé spécial du **Dr Kenneth Anderson** du *Dana-Farber Cancer Institute, Harvard University*. Le Dr Anderson est un expert mondialement connu du myélome multiple, également très intéressé par la MW. Son exposé d'invité spécial mit en lumière les avancées récentes de la recherche en biologie du MM et leurs applications potentielles à la MW. Le Dr Anderson traita de la biologie particulière et très importante du microenvironnement de la moelle osseuse, et de l'interaction des cellules cancéreuses (principalement les cellules de MM) et des cellules normales dans ce microenvironnement. Des études sophistiquées ont montré le rôle clé des cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs : globules blancs spécialisés qui déclenchent une réponse immunitaire initiale en activant les lymphocytes et en sécrétant des cytokines) dans la croissance, la migration et la survie des cellules de MM. Le Dr Anderson suggéra que des chercheurs envisagent d'évaluer le rôle des pDCs dans la MW.

Cet exposé final clôtura les sessions sur la biologie fondamentale de la MW. La recherche dans ce domaine se développe à un rythme toujours soutenu et représente le meilleur espoir pour de futurs traitements ciblés de la MW. Bien que ces sujets soient incroyablement complexes, et alors que beaucoup d'inconnues subsistent, les chercheurs continuent à faire des percées dans la compréhension de cette maladie qui constitue un véritable challenge.

PARTIE 2 : AVANCEES RECENTES DANS LES ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DE LA MW

Dans cette partie, je me consacrerai aux sessions VI à XV et décrirai les avancées récentes obtenues dans les aspects cliniques et thérapeutiques de la MW, en incluant quelques observations personnelles sur l'évolution des recherches et traitements, ainsi que sur leurs futures directions possibles.

Session VI: Pronostic et facteurs prédictifs dans la MW.

- Dr Morel (France): **L'ISSWM peut-il être utilisé pour décider d'un traitement ?**
- Dr Thomas (Etats-Unis): **L'ISSMM et l'ISSWM, outils de pronostics dans la MW**
- Dr Kastritis (Grèce): **Pronostic d'un patient MW à haut risque**
- Dr Kristinsson (Suède): **La survie des patients atteints de lymphome lymphoplasmocytaire/MW**
- Dr Treon (Etats-Unis): **Les polymorphismes Fcy et l'importance de la réponse en tant que facteurs prédictifs des résultats pour la thérapie rituximab dans la MW.**
- **Panel de discussion** des conférenciers de la Session VI

Pronostic et facteurs prédictifs dans la MW furent les sujets de cette session. Le **Dr Pierre Morel**, du Centre Hospitalier de Lens, France, est un leader dans le développement d'un système international de classification des stades pour la MW (ISSWM, *International Staging System for WM*). Utilisant 5 caractéristiques (age >65 ans, hémoglobine <11,5g/dL, numération plaquettaire <100,000/mm³, β2-microglobuline >3mg/L et IgM>70g/L), l'ISSWM a été conçu pour pronostiquer la survie globale après le début d'un traitement de première ligne. Chez les patients avec une MW avancée, la signification du pronostic des traitements antérieurs, la qualité ou la durée des précédentes réponses et les problèmes de qualité de vie qui sont difficiles à établir, devraient aussi être évalués. Pour cette raison, l'ISSWM devrait être limité à la détermination prospective d'essais de première ligne.

Le **Dr Sheeba K. Thomas**, *M.D. Anderson Cancer Center*, Houston, Texas, compara le système international de classification des stades du MM (ISSMM) et celui précédemment évoqué pour la MW (ISSWM). Elle nota que l'ISSMM, beaucoup plus simple, utilisant seulement l'albumine et la β2-microglobuline et trois stades, donne des résultats intéressants : au « stade 1 » les patients MW ont une excellente survie globale, et au « stade 2 » les patients MW ont une survie globale de 116 mois ! En utilisant l'ISSWM beaucoup plus complet, les patients à haut risque ont encore plus de 5 ans de survie globale. L'auteur en conclut que l'ISSMW était vraiment le meilleur outil pour établir le pronostic d'un patient MW. De façon non surprenante, l'âge reste le facteur pronostique le plus important.

Le **Dr Efstathios Kastritis**, de l'*University of Athens School of Medicine*, Athènes, Grèce, a étudié le pronostic de patients MW à haut risque qui décédèrent de la MW au cours des deux années suivant leur diagnostic. Les patients de ce sous-ensemble étaient plus âgés (âge médian 74 ans), avaient une hémoglobine plus faible (médiane 9g/dL), une albumine sérique plus faible (≤35 g/L) et une lactate déshydrogénase (LDH) élevée (≥250 IU/L). Les niveaux de β2-microglobuline comme ceux d'IgM lors du diagnostic ne semblaient pas faire beaucoup de différence de pronostic, lorsqu'on les

comparaît aux patients à faible risque ou à « risque standard ». Le Dr Kastritis insista sur le fait que la détection d'un niveau élevé de LDH apportait une aide dans l'identification de ces patients à haut risque. Elle ajouta aussi que les patients à haut risque qui ne répondent pas à un traitement initial devraient envisager sérieusement un essai clinique en traitement de seconde ligne. Les patients à risque faible ou standard étaient aisément récupérés avec une thérapie de seconde ligne, même s'ils ne répondaient pas bien à un traitement initial.

Le **Dr Sigurdur Kristinsson**, du *Karolinska University Hospital Solna*, Stockholm, Suède, a étudié la survie de 1555 patients atteints de lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström diagnostiqués en Suède de 1980 à 2005. L'auteur a conclu que la survie de ces patients s'est accrue significativement au fil du temps, qu'un âge plus élevé lors du diagnostic était constamment associé à une survie plus faible, et que les femmes avaient une meilleure durée de survie que les hommes.

Finalelement, le **Dr Steven Treon** du *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, Dana Farber Cancer Institute, Harvard University*, Boston, décrit une étude sophistiquée concernant l'impact des facteurs génétiques sur la réponse aux thérapies basées sur le rituximab. L'emploi de rituximab dans différents protocoles de traitement a amélioré la réponse des patients MW. Cependant, les patients qui ont la génétique « adéquate », ce qui signifie dans ce cas le polymorphisme FcγRIIIA dans le récepteur CD20 du rituximab (V/V, par opposition à V/L ou L/L) ont de meilleures réponses, et de meilleures réponses se traduisent en meilleures durées de survie sans rechute. De nouveaux agents thérapeutiques sont maintenant en cours d'étude qui surmonteront la réponse plus faible des patients MW ayant une génétique « défavorable » aux traitements basés sur rituximab.

Session VII : Nouvelles approches thérapeutiques de la MW

- Dr Mitsiades (Etats-Unis): **Nouveaux inhibiteurs du protéasome**
- Dr Yang (Etats-Unis): **Etudes précliniques de l'anticorps GA 101 dans la MW**
- L. Xu (Etats-Unis): **Les agents d'hypométhylation dans la MW**
- **Panel de discussion** des conférenciers de la session VII

De nouvelles approches thérapeutiques ont été présentées dans cette intéressante session. Les **Dr Constantine Mitsiades**, *Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, DFCI*, Boston, a traité des nouveaux inhibiteurs de protéasome. Bortezomib (Velcade) a été utilisé pour la MW depuis quelque temps maintenant, mais de façon limitée en raison des risques potentiels de sérieux effets secondaires, notamment la neuropathie. Bortezomib seul et en combinaison avec rituximab est assez actif dans la MW, on a constaté qu'il entraînait une décroissance rapide des niveaux d'IgM et il est en conséquence bien adapté pour le contrôle de l'hyperviscosité liée à l'IgM et les « flares » associés au rituximab. Les études menées avec l'inhibiteur de protéasome de seconde génération carfilzomib dans la MW ont montré moins de neuropathies pour les patients MM, mais des résultats similaires restent à démontrer pour la MW. D'autres questions restent sans réponse concernant l'efficacité de carfilzomib chez les patients déjà traités avec cet agent, la neuropathie chez les patients MW, et l'emploi de carfilzomib en combinaison avec d'autres produits.

Le **Dr Guang Yang** du *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, DFCI*, a présenté une recherche passionnante sur le nouvel anticorps (Mab) monoclonal anti-CD20 dénommé GA101. Ce nouvel anticorps humanisé anti-CD20 paraît 2 à 3 fois plus efficace que rituximab dans la MW et

peut être particulièrement bénéfique pour les patients possédant une génétique « défavorable » en regard des polymorphismes FcγRIIIA du récepteur CD-20 (Voir le rapport ci-dessus du DR Treon en fin de session VI). Nous espérons que de futures recherches et des essais cliniques utilisant ce remarquable anticorps monoclonal pour la MW seront menés dans un proche avenir.

Le **Dr Lian Xu**, collègue du Dr Yang au *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia*, fit un exposé sur l'implication complexe des gènes lipogéniques dans la cytotoxicité induite par 5-azacytidine dans la MW. L'agent 5-azacytidine, utilisée dans le traitement du syndrome myélodysplasique (MDS) paraît réactiver des gènes suppresseurs de tumeur épigénétiquement inactivés, ce qui paraît augmenter l'apoptose (mort cellulaire) des cellules MW. De futures recherches pourraient conduire à de nouveaux traitements ciblés de la MW.

Session VIII et IX : Traitement de la MW.

- Dr Owen (Royaume Uni): **Essai de Phase III de Chlorambucil comparé à Fludarabine, comme traitement initial de la MW.**
- Dr Tedeschi (Italie): **Etude multicentrique de FCR dans les MW précédemment traitées ou non.**
- Dr Rummel (Allemagne): **Traitement de première ligne de la MW avec Bendamustine et Rituximab.**
- Dr Hoster (Allemagne): **Options de traitement de première ligne de la MW : l'expérience de l'Allemagne.**
- Dr Treon (Etats-Unis): **Actualisation des études de traitements de première ligne de la MW**
- **Panel de discussion** de tous les conférenciers de la Session VIII
- Dr Laszlo (Italie): **Essai de Phase II de Rituximab et 2CDA sous-cutané dans la MW.**
- Dr Rossi (France): **Etude de Phase I d'Atacicept dans les MM et MW en rechutes ou réfractaires**
- L. Ioakimidis (Etats-Unis): **Maintenance Rituximab dans la MW**
- Dr Ghobrial (Etats-Unis): **Actualisation des études de traitements de rattrapage dans la MW**
- **Panel de discussion** des conférenciers de la Session IX

Les exposés sur le traitement de la MW ont concerné les différentes sessions suivantes. Le **Dr Roger Owen** du *St. James Institute of Oncology*, Leeds, Royaume-Uni, a fait un rapport sur une étude de Phase III de chlorambucil comparé à fludarabine comme traitement initial de patients MW. Cet essai était une étude prospective, internationale, randomisée, ouverte, qui incorporait des patients symptomatiques non traités antérieurement, atteints de MW, MZL (lymphome splénique de la zone marginale) et LPL (lymphome lymphoplasmocytaire). Le but de l'étude était de comparer l'efficacité de chlorambucil oral (10 jours tous les 28 jours pour un maximum de 12 cycles) et de fludarabine orale (5 jours tous les 28 jours pour un maximum de 6 cycles). Fludarabine orale fut significativement meilleure que chlorambucil oral utilisé seul dans la MW, pour tous les paramètres évalués (réponse, durée de survie sans progression, délai avant retraitement, et durée de survie globale). Les effets

secondaires et toxicités étaient comparables, bien que la toxicité hématologique (neutropénie) soit plus prononcée avec fludarabine qu'avec chlorambucil.

Le **Dr Alessandra Tedeschi**, *Department of Hematology, Niguarda Ca' Granda Hospital, Milan, Italie*, présenta un autre grand essai clinique sur la MW. Cet essai multicentrique de Phase II a évalué la combinaison fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR) chez des patients MW précédemment traités ou non ; 43 patients MW furent enrôlés (âge médian 65 ans) et parmi eux 65% reçurent FCR comme premier traitement. Le traitement consistait en rituximab le jour 1, et fludarabine et cyclophosphamide intraveineux les jours 2 à 4. Les cycles furent répétés tous les 28 jours pour un maximum de 6 cycles ; 39 patients (87%) achevèrent 4 cycles ou plus du traitement ; les 4 autres patients furent considérés comme des échecs du traitement. La raison principale d'arrêt du traitement fut une baisse persistante de la numération des lymphocytes imposant un traitement de soutien avec des facteurs de croissance chez 9 patients. Le taux de réponse global fut de 79% avec 12% considérés comme réponses complètes et 21 % comme quasi-complètes. Le niveau de β 2-microglobuline fut le seul facteur prédictif de l'obtention d'une réponse majeure. Il faut noter la décroissance continue significative des niveaux d'IgM constatée chez des patients plus de dix huit mois après l'arrêt du traitement. L'oratrice en conclut que FCR donne des réponses rapides et peut être considéré comme un traitement de rattrapage, particulièrement chez des patients ayant un pronostic défavorable. Chez les patients plus jeunes, FCR devrait être évité en raison des difficultés de collecte ultérieure éventuelle de cellules souches.

Le **Dr Mathias Rummel**, *Clinic of the Justus-Liebig University, Giessen, Allemagne*, présenta un rapport pour le Groupe d'Etude Allemand sur les lymphomes indolents, les résultats d'un essai de Phase III multicentrique comparant un maximum de 6 cycles de bendamustine plus rituximab (B-R) à R-CHOP, comme traitement de première ligne dans divers lymphomes indolents incluant la MW. Le standard actuel de traitement de première ligne des patients atteints de lymphomes indolents avancés et de MW est rituximab plus chimiothérapie (comme R-CHOP). Lors du suivi médian de 35 mois, la médiane de survie sans progression [de la maladie] était significativement prolongée avec B-R comparée à R-CHOP. La diminution des niveaux de l'IgM était meilleure avec B-R, tout comme l'augmentation du niveau d'hémoglobine. La médiane de survie sans progression pour les 22 patients randomisés sous B-R n'était pas encore atteinte lors de l'exposé, alors qu'elle était de 35 mois pour les 19 patients randomisés sous R-CHOP. Quatre rechutes (18%) s'étaient produites dans le groupe B-R et onze (58%) dans le groupe R-CHOP au moment de l'exposé. Le traitement B-R était mieux toléré que R-CHOP, avec moins de toxicité. L'auteur conclut que B-R devrait être considéré comme le nouveau standard de traitement de la MW. L'annonce que ce groupe entreprend maintenant une étude de la maintenance rituximab a été reçue avec intérêt.

Le **Dr C. Buske**, de *l'University Hospital, Ulm, Allemagne*, a présenté l'expérience allemande acquise sur les traitements MW de première ligne. Etant donné la rareté de la MW (1% de tous les lymphomes non-hodkiniens) et le fait que la MW est majoritairement une maladie liée à l'âge (âge médian 68 ans), cela rend difficile la réalisation d'essais importants de Phase II/III avec des traitements agressifs. Un essai clinique randomisé comparant R-CHOP à CHOP chez des patients MW déjà traités a clairement démontré la supériorité de rituximab/chimiothérapie par rapport à une chimiothérapie seule. Les nouveaux traitements comme rituximab avec bendamustine (B-R) ou rituximab plus cyclophosphamide et dexaméthasone (DRC), ont offert des options d'efficacité comparable aux cliniciens las de traiter des patients MW âgés et fragiles avec R-CHOP.

Le **Dr Steven Treon** fit ensuite un exposé très complet sur les avancées dans le traitement de la MW. Il est bien connu que le Dr Treon et ses collègues du DFCI sont très actifs dans les essais cliniques

comme dans le développement de nouvelles options thérapeutiques pour les patients MW. Avec son élocution très personnelle au débit contrôlé et sa capacité d'informer les participants sur un grand nombre de données, le Dr Treon répéta que les analogues de nucléoside (comme fludarabine) et les alkylants oraux (chlorambucil) devraient être évités chez les patients les plus jeunes ; que la plasmaphérese devrait être envisagée en cas d'hyperviscosité symptomatique et comme une mesure prophylactique avant administration de rituximab chez les patients ayant un taux d'IgM élevé pour éviter le phénomène de « flare » ; que les traitements basés sur cyclophosphamide en combinaison avec des stéroïdes et rituximab devraient être considérés comme des traitements de première ligne appropriés ; que l'emploi de vincristine (le « O » de CHOP) devrait être évité en raison du risque de neuropathie ; que l'emploi de bortezomib (Velcade) en combinaison avec des stéroïdes et rituximab peut être utile aux patients ayant une hyperviscosité symptomatique comme à ceux dont la maladie réclame un contrôle rapide ; que la combinaison active de rituximab et thalidomide peut donner des rémissions prolongées ; et finalement que les nouveaux agents bendamustine, everolimus (RAD001), et pomalidomide sont porteurs de belles promesses pour le traitement de la MW.

Le **Dr Daniele Laszlo**, du *Department of Hematology, European Institute of Oncology*, à Milan, Italie, présenta un essai de Phase II évaluant l'efficacité de l'analogue de nucléoside 2-chlorodeoxyadenosine (2CdA) en sous cutané, en combinaison avec rituximab dans le traitement de patients MW nouvellement diagnostiqués et ceux déjà traités. Les 29 patients enrôlés dans l'essai étaient aussi évalués pour l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme de 2-CdA. Après un suivi médian de 50 mois le taux de réponse globale (ORR) fut de 89,6% avec 7 réponses complètes (CR) et aucune différence entre nouveaux diagnostiqués et patients précédemment traités. La durée médiane avant retraitement fut de 60 mois et aucun patient ne développa de transformation en lymphome non-hodgkinien de haut grade ou de syndrome myélodysplasique. L'expression du gène hCNT1 fut considérée comme étant un biomarqueur utile dans l'évaluation de la réponse clinique à ce traitement particulier.

Le **Dr Jean-François Rossi**, du Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, France, présenta un essai de Phase I d'atacept pour le myélome multiple (MM) et la MW réfractaires. Atacept est une molécule qui bloque la liaison de deux cytokines (BLys et APRIL) sur les lymphocytes B, inhibant ainsi la croissance des cellules malignes. Dans ce petit essai de Phase I, 4 patients MW reçurent un cycle de 5 injections sous-cutanées hebdomadaires d'atacept. Les patients avec une maladie stable après un cycle reçurent soit 2 cycles additionnels, soit 15 injections sous cutanées hebdomadaires consécutives d'atacept. Parmi ces 4 patients MW, 3 furent en rémission après 1 cycle. A la fin de la prolongation de l'étude, 2 patients étaient en rémission, 1 patient avait une réponse minimale, et l'autre était stable. Aucune progression de la masse tumorale ne fut observée chez deux patients dont les ganglions lymphatiques étaient impliqués au début de l'essai. Les immunoglobulines polyclonales et le total des lymphocytes B furent diminués. L'effet biologique d'atacept fut plus prononcé chez les patients MW que chez les patients MM. Atacept est bien toléré et peut représenter une option future de traitement pour la MW.

Thea Ioakimidis, du *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, DFCI*, rapporta une étude sur la maintenance rituximab (MRx) chez des patients MW naïfs au rituximab qui avaient répondu initialement à un traitement contenant du rituximab. Au total, 248 patients naïfs au rituximab qui avaient répondu à un premier traitement basé sur rituximab parmi lesquels 86 (35%) de patients qui reçurent ensuite MRx et furent évalués. La médiane de survie sans progression pour les patients traités avec MRx fut de 56,3 mois contre 26,8 mois pour les patients sans MRx, indépendamment de la nature de leur traitement antérieur, traitement de première ligne avec rituximab seul ou en thérapie combinée. Les niveaux d'IgM étaient beaucoup plus bas chez les patients sous MRx, et les niveaux

d'hémoglobine plus élevés. La numération plaquettaire était similaire chez les patients MRx et non MRx. Aucune différence dans la durée de survie sans progression ne fut observée entre patients qui recevaient MRx avec une perfusion tous les trois mois et ceux qui recevaient 4 perfusions hebdomadaires tous les six mois. Un nombre plus élevé de sinusites et d'infections pulmonaires fut noté chez les patients MRx, mais aucune de ces infections ne fut de nature sévère. Le présentateur conclut que MRx est bien toléré, et associé à une amélioration des résultats cliniques chez les patients MW répondant à un traitement à base de rituximab.

Le **Dr Irene Ghobrial**, du DFCI, fit un rapport sur l'essai de Phase II en cours, de l'agent simple panobinostat (LBH589) chez les patients MW en rechutes ou réfractaires. Panobinostat est un nouvel agent biologique qui inhibe une ou plusieurs des enzymes histones déacétylases, conduisant à l'apoptose (mort cellulaire) des cellules MW. A la date de cet exposé, 27 patients participaient à l'étude. Le nombre médian de cycles reçus était de 4 (intervalle de 1 à 12). Quinze (60%) patients avaient obtenu une réponse minimale ou meilleure ; neuf (36%) patients avaient une maladie stable ; un patient avait une maladie en progression. La réponse au traitement était plutôt rapide (la durée médiane avant première réponse était de 2 cycles), et la réduction médiane d'IgM était de 10,20 g/L. Quatre patients abandonnèrent l'essai en raison des effets secondaires ; les effets secondaires les plus sérieux furent hématologiques (anémie, baisse du nombre de plaquettes) et 20% des patients développèrent des troubles pulmonaires asymptomatiques qui furent réversibles. L'auteure conclut que panobinostat est actif chez les patients ayant une MW en rechute ou réfractaire avec un taux de réponse global de 60%. Des études combinant panobinostat avec rituximab ou bortezomib sont envisagées.

Le **Dr Ghobrial** poursuivit avec un rapport sur un traitement de première ligne de la MW avec bortezomib (Velcade) une fois par semaine et rituximab. Vingt six patients MW avec une maladie symptomatique et sans traitement antérieur ont été traités avec une perfusion hebdomadaire de bortezomib (1,6 mg/m² les jours 1,8,15 tous les 28 jours durant 6 cycles) en combinaison avec rituximab hebdomadaire durant les cycles 1 et 4. Des réponses mineures ou supérieures furent observées chez 23/26 patients (88%) avec une réponse complète, une réponse presque complète, 15 réponses partielles et 6 réponses mineures. La durée médiane de progression sans rechute n'était pas encore atteinte à l'époque de l'exposé (minimum >12 mois). Aucune neuropathie significative (niveau 3 ou 4) liée au traitement ne se produisit. Le Dr Ghobrial conclut que chez les patients MW non traités la combinaison bortezomib et rituximab est un traitement efficace qui n'entraîne que des neuropathies mineures.

La session s'acheva avec un exposé spécial du **Dr Stéphanie Gregory** du *Rush University Medical Center*, Chicago, Illinois, sur les nouvelles options de traitement des cancers à lymphocytes B. Le Dr Gregory résuma très bien nombre des nouveaux agents qui ont été récemment développés dans le traitement des lymphomes indolents incurables. Elle nota que les patients connaissent des rechutes fréquentes, que la survie requiert de bonnes réponses aux nouvelles drogues, et que les combinaisons sont généralement plus efficaces que les agents uniques. Parmi les nouveaux anticorps monoclonaux (Mabs), le GA101 humanisé paraît actuellement le meilleur. Des réponses complètes supérieures à 20% ont été constatées chez les patients atteints de lymphomes folliculaires avec le Mab veltuzumab. Des combinaisons de Mabs comme rituximab et epratuzumab ont également été très efficaces avec des taux élevés de réponses complètes. Le Dr Gregory a également fait des commentaires concernant les nouveaux agents qui ont une activité spécifique sur les voies biologiques complexes dans les lymphomes, mettant essentiellement en lumière l'expansion continue des traitements ciblés. L'amélioration continue des traitements et réponses dans la MW est directement liée au soutien des recherches et à la participation aux essais cliniques.

Session X : Evaluation de la réponse [au traitement] dans la MW

- Dr Owen (Royaume- Uni) : **Les défis de l'évaluation de la réponse dans la MW**
- Dr Garcia-Sanz (Espagne) : **L'évaluation de la réponse MW par la cytométrie en flux**
- Dr Leleu (France) : **Les sFLC dans l'évaluation de la réponse MW**
- Ensemble des conférenciers de la session X : **réunion débat.**

La dixième session s'est concentrée sur l'évaluation – parfois controversée – de la réponse dans la MW. Comme il convenait, de l'avis du rédacteur, la session a débuté avec un exposé du **Dr Roger Owen**. Le Dr Owen assura que la méthode habituelle d'évaluation de la réponse à un traitement de la MW par une série de mesures du niveau d'IgM sérique n'était plus appropriée et qu'elle peut conduire à des hypothèses fausses, étant données les nouvelles thérapies ciblées maintenant développées et utilisées contre la MW. Le Dr Owen a indiqué en particulier que : les modifications de l'IgM n'apportent pas toujours d'amélioration des symptômes ; les réponses à certains agents (les alkylants, les analogues de purines et les anticorps monoclonaux) sont généralement lentes, alors que les réponses à d'autres drogues (Velcade) peuvent être rapides ; on peut voir d'importantes réponses de la moelle osseuse chez des patients avec de faibles réductions d'IgM en raison de la baisse sélective des lymphocytes B et de la persistance du composant plasmocytaire de la maladie ; et, finalement, on peut voir des baisses rapides du niveau d'IgM sérique avec une faible réponse de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques chez certains patients traités avec bortezomib (Velcade). Le Dr Owen conclut son exposé en précisant que l'évaluation de la maladie résiduelle dans la moelle osseuse par la cytométrie en flux est un moyen très efficace de définir la réponse indépendamment des niveaux d'IgM. En d'autres termes, on devrait effectuer un plus grand nombre de biopsies pour évaluer vraiment la thérapie en cours et la réponse en fin de traitement.

Le **Dr Ramon Garcia-Sanz**, de l'Hôpital Universitaire de Salamanque, en Espagne, fit un brillant exposé sur la contribution de l'analyse par la cytométrie en flux, de la maladie résiduelle dans la moelle osseuse des patients MW. La cytométrie en flux est une technique utilisée habituellement pour compter le nombre de cellules et déterminer leurs caractéristiques, notamment la présence de marqueurs de tumeur en utilisant des marqueurs fluorescents sur la surface cellulaire. Dans cette étude, le Dr Garcia-Sanz indiqua que l'emploi de biopsies médullaires et d'analyses par cytométrie en flux chez les patients MW, et non la mesure des niveaux d'IgM sérique, est de loin la meilleure méthode pour déterminer la réponse au traitement.

Le **Dr Xavier Leleu** anciennement au DFCI et maintenant au CHRU-Hôpital Huriez de Lille, en France, fit un exposé sur le sujet controversé de la mesure des chaînes légères libres d'immunoglobuline du sérum (sFLC) dans l'évaluation de la réponse et de la progression de la MW. Les chaînes légères d'immunoglobuline, ainsi que les chaînes lourdes, sont produites par les cellules MW pour former des immunoglobulines comme l'IgM. Certaines de ces chaînes légères, produites en excès par rapport aux chaînes lourdes, peuvent être mesurées dans le sérum. Ce dosage des sFLC a été souvent utilisé dans le myélome multiple. Le Dr Leleu a exposé l'utilité et les limites d'utilisation de ce dosage dans la MW. Ce sujet controversé a suscité un nombre significatif de questions de la part des chercheurs et cliniciens experts en MW présents à la réunion. Il fut établi que la mesure de sFLC avait un rôle très limité dans la MW, étant donné l'existence de deux populations de cellules dans la MW (des lymphocytes B et des plasmocytes). En substance, la mesure des sFLC est presque équivalente à celle du niveau d'IgM sérique et ne reflète pas toujours le stade actuel de la maladie. La

mesure des sFLC n'apporte pas d'information supplémentaire utile pour le traitement ou l'évaluation de la MW.

Session XI : Défis des traitement dans la MW

- Dr Munshi (Etats-Unis) : **Défis dans la prise en charge du patient WM**
- Dr Morra (Italie), Dr Leleu (France) : **Débat : Y a-t-il une place pour le traitement par analogue de nucléoside dans la MW ?**
- Dr Rummel (Allemagne), Dr Leblond (France) : **Débat : Benda-Rituximab peut-il être considéré comme un traitement standard de la MW en première ligne ?**
- Dr Advani (Etats-Unis), docteur Kimby (Suède) : **Débat : La maintenance Rituximab devrait-elle être utilisée chez les patients répondant au Rituximab dans la MW?**
- Dr Kyriakou (Royaume-Uni), Dr Femand (France): **Débat : La greffe autologue (ASCT) peut-elle être une option de premier ligne dans la MW ?**
- Dr Maloney (Etats-Unis), Dr Barlogie (Etats-Unis) : **Débat : Est-ce que la greffe allogénique peut être considérée comme une option de soin standard dans la MW ?**

Cette session peut être présentée comme une série de cinq débats sur des opportunités de traitements dans la MW entre des expert mondialement reconnus de la MW, sous la forme « Oui contre Non » Après une brève introduction par le modérateur du débat, le **Dr Nikhil Munshi**, du DFCI, les débats ont commencé.

PREMIER DÉBAT : “Y a-t-il une place pour le traitement par analogue de nucléoside dans la MW?” Le **Dr Enrica Morra**, une clinicienne très compétente et expérimentée du Département d'Hématologie au *Niguarda Ca' Granda Hospital* de Milan, en Italie, a soutenu que les analogues de nucléoside (NAs) ont vraiment, en effet, un rôle à jouer dans le traitement de la MW, étant donnée leur réputation d'efficacité comme agents simples ou en combinaison, avec de bonnes réponses et une durée prolongée des réponses, même chez des patients MW lourdement pré-traités. Le **Dr Xavier Leleu** a soutenu que le risque de myélosuppression, ajouté à celui d'endommager les cellules souches (entraînant une difficulté pour un futur recueil de cellules souches) et le risque de transformation (4-7 % selon une étude publiée précédemment par le Dr Leleu), devraient inciter les cliniciens à marquer une pause dans l'utilisation des analogues de nucléoside pour le traitement de la MW. Les deux débatteurs ont reconnu que l'utilisation d'analogues de nucléoside devrait être limitée chez les patients MW les plus jeunes, qu'une attention particulière devrait être apportée à la diminution des doses ou du nombre de cycles pour réduire au minimum les effets secondaires associés à ces agents très efficaces et que les cliniciens devraient consentir à les utiliser dans des situation appropriées et pour un temps limité. Les deux débatteurs ont aussi reconnu que l'utilisation d'analogues de nucléoside dans la MW devrait être réservée aux cliniciens très au fait des dangers potentiels de ces agents.

DEUXIÈME DÉBAT : “La combinaison bendamustine et rituximab (B-R) peut-elle être considérée comme un traitement standard de première ligne dans la MW ?” Le **Dr Mathias Rummel**, qui avait précédemment présenté les résultats très favorables d'une expérimentation clinique allemande avec B-R dans la MW, a soutenu que les résultats de l'expérimentation clinique de Phase III avaient élevé B-R au niveau de traitement standard dans la MW contre le choix

précédent de R-CHOP. L'utilisation de B-R dans la MW a abouti à de meilleurs résultats pratiquement pour tous les paramètres en même temps que les effets secondaires attribuables au traitement étaient moindres. Le **Dr Véronique Leblond**, clinicienne très respectée et expérimentée du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, à Paris, France, avait la tâche peu enviable de soutenir le point de vue opposé. Elle a concentré ses arguments sur le nombre relativement bas de patients MW étudiés ainsi que sur le manque relatif de données concernant le dosage optimal aussi bien que l'utilisation de B-R pour les patients de plus de 70 ans. Elle a suggéré que les patients préféreraient un traitement oral plutôt que par voie intra-veineuse et que le coût de B-R était vraiment élevé. Malheureusement pour le Dr Leblond, qui avait admis qu'il était difficile d'argumenter contre B-R en s'appuyant sur R-CHOP, il est apparu que la majorité de l'auditoire se rangeait du côté du Dr Rummel.

TROISIÈME DÉBAT : “La maintenance rituximab (MRx) devrait-elle être utilisée pour des répondeurs rituximab dans la MW ?” En commençant le débat sur ce sujet controversé, le **Dr Ranjana Advani** du *Stanford Advanced Medicine Cancer Center*, à l'Université de Stanford a soutenu que l'étude rétrospective récente du Dr Treon sur MRx et MW, associée au grand essai sur le lymphome folliculaire montrant des avantages nets pour MRx, avaient clairement indiqué des bénéfices réels de MRx dans la MW. Cependant, le **Dr Eva Kimby** de l'Institut Karolinska à Stockholm, Suède, a fait remarquer qu'il n'y a aucun essai de Phase II ou III terminé pour MRx et MW. En outre, l'utilisation à long terme de rituximab compromet l'immunité, entraîne une incidence accrue des infections et peut affecter l'efficacité de la vaccination. Le Dr Kimby a ensuite demandé pourquoi se tracasser avec MRx alors que les patients MW ont accès à beaucoup d'options efficaces après une rechute ? Le Dr Advani a riposté en déclarant que rituximab n'a jamais été entièrement évalué dans une expérimentation clinique de Phase III randomisée et qu'il est néanmoins utilisée sans aucune hésitation comme agent simple et en combinaison dans le traitement de la MW. Le Dr Advani a aussi mis en exergue les questions souvent ignorées de la qualité de vie, auxquelles les patients MW font face chaque jour et discuté le fait que ces questions ne devraient pas toujours tenir la deuxième place par rapport à la validation scientifique absolue, particulièrement en termes d'expérimentations cliniques rigoureuses de phase III randomisées qui sont si difficiles à réaliser dans la MW, étant donné le nombre relativement faible de patients. Les questions et les commentaires de l'auditoire ont certainement reflété la nature, toujours matière à controverse, du débat sur la maintenance rituxan.

LE QUATRIÈME DÉBAT : “L'autogreffe de cellule souche (ASCT) devrait-elle être une option de première ligne pour la MW ?” Le **Dr Charalampia Kyriakou** du *Royal Free Hampstead Trust* au Royaume-Uni, experte reconnue dans les greffes et la MW a soutenu cette option. De nouveau, en raison du faible nombre de patients MW participant à des essais de Phase III, il est difficile d'interpréter les données sur l'utilisation de l'ASCT dans la MW. En outre, les ASCTs ont été utilisées en “dernier recours” pour beaucoup de patients MW, ce qui introduit un biais dans les résultats. Non seulement les patients MW à haut risque ont un pronostic peu favorable, mais la durée de réponse pour la plupart des traitements non-ASCT est inférieure à la réponse obtenue avec les ASCTs (66-82 mois). Le Dr Kyriakou a aussi fait remarquer que les protocoles ASCT les plus récents sont beaucoup plus efficaces, que leur toxicité est réduite et qu'ils procurent des survies prolongées et sont en faveur de la qualité de vie des patients MW. Il vaut mieux utiliser précocément la greffe plutôt qu'en dernier ressort et les jeunes patients MW devraient assurément envisager le recueil de cellules souches au cas où une ASCT serait retenue comme traitement. Le **Dr. Jean-Paul Fermand**, Hôpital Saint Louis, Paris, France, n'a pas contesté que l'ASCT soit une option efficace pour les patients MW, mais il a vraiment argumenté contre son utilisation en

première ligne, préférant la réserver au second traitement pour des patients jeunes à haut risque, en rechute. Il a affirmé que les patients MW devraient épargner leurs cellules souches en première ligne au profit du traitement combiné telle la combinaison qu'il préfère dexaméthasone plus rituximab plus cyclophosphamide (DRC) pour préserver l'option d'une ASCT future. Le Dr Fermand a aussi posé la question de savoir si les ASCTs ne pourraient pas éventuellement être remplacées par des greffes allogéniques non-myéloablatives de faible intensité, dans un proche avenir.

LE CINQUIEME DEBAT : « Est-ce que la greffe allogénique pourrait représenter une option standard de soin dans la MW ? » question débattue par deux des experts les plus respectés des greffes et de la MW. Le **Dr David Maloney**, du *Fred Hutchinson Cancer Center* à Seattle, Washington, fit remarquer que dans la greffe autologue l'efficacité du traitement est due à la dose élevée de chimiothérapie donnée avant l'injection des cellules souches et qu'il est très difficile d'expurger totalement la moelle osseuse du patient avant d'infuser les cellules souches. A la différence des nouvelle « mini-allo » ou greffes allogéniques de faible intensité non-myéloablatives utilisées de plus en plus fréquemment, où le régime de chimiothérapie est réduit et où les cellules du donneur produisent un effet greffon contre tumeur qui, actuellement, peut conduire à une éradication complète de la maladie- une guérison. De surcroît, les mini-allogreffes sont moins toxiques et peuvent être utilisées chez des patients plus âgés. Le Dr Maloney a poursuivi en indiquant que les greffes allogéniques conventionnelles n'étaient pas meilleures que les greffes autologues (ASCT). Le **Dr Bart Barlogie**, *Myeloma Institute for Research and Therapy of the University of Arkansas*, a refusé de se limiter à n'importe quelle option unique dans le traitement de la MW, préférant choisir celle qui convient le mieux pour chaque patient. Toutefois, eu égard au principe du débat, le Dr Barlogie a fait référence à son expérience considérable des greffes autologues et des allogreffes, à la fois dans la MW et dans le MM (myélome multiple). Il a redit que les données [disponibles] font vraiment apparaître une mortalité élevée dans la greffe allogénique comparée aux ASCTs, sans augmentation apparente de la durée de rémission. Il ne conteste pas que les greffes de faible intensité non-myéloablatives soient porteuses de promesses considérables mais il maintient que les protocoles de ces greffes mini-allo nécessitent encore des raffinements et qu'ils ne sont pas prêts pour être utilisés partout. Finalement, le Dr Barlogie a fait allusion aux recommandations actuellement en usage pour le traitement de la MW qui placent les greffes autologues en option de seconde ligne et s'accordent pour dire que les greffes allogéniques restent encore une option à utiliser dans le cadre d'un essai clinique.

Session XII : Exposés des jeunes chercheurs

- **Section I :**
- Dr Novak (Etats-Unis) : **Développement de lignées cellulaires MW**
- M. Lewicki (Canada) : **Évaluation des cytokines et chémokines chez les patients avec une MW**
- Dr Koulieris (Grèce) : **Mesure des IgM kappa et IgM lambda dans la MW**
- S. Guidez (France) : **SM-IgC comme critère de réponse dans la MW**
- Dr Greco (Italie) : **Facteurs permettant de prédire une évolution maligne de la MGUS IgM et des troubles liés à l'IgM**

- **Section II :**
- Dr Trojani (Italie) : **Expression de gène des cellules malignes et des cellules du microenvironnement de patients MW**
- Dr Fulciniti (Etats-Unis) : **Transactivation de Sp1 dans la MW**
- Dr Liu (Etats-Unis) : **Inhibiteurs de métalloprotéase et CD27 dans la MW**
- A. Sacco (Etats-Unis) : **Activité anti-tumeur de NVP-BEZ235 dans la MW**
- **Section III :**
- Dr Maintezas (Grece) : **Impact Clinique des SFLCs ou FLCR sur la MW**
- L. Compain (France) : **Rituximab, Fludarabine et Cyclophosphamide dans la MW**
- Dr Chitta (Etats-Unis) : **Résistance induite à bortezomib et son association avec la régulation positive BCL-2**
- Dr Azab (Etats-Unis) : **Rôle de l'hypoxie dans la diffusion de la MW**
- Dr Ricci (Italie) : **Impact de l'âge avancé au diagnostic, dans la MW**
- Dr Hospital (France) : **Neuropathie anti-MAG**

Cette session, qui est celle que le Dr Treon préfère, comportait 15 présentations de jeunes chercheurs.

Le **Dr Anne Novak**, de la *Mayo Clinic* à Rochester, Minnesota, a présenté son expérience dans le développement de lignées cellulaires MW. En travaillant étroitement avec des chercheurs aussi éminents que le Dr Morie Gertz et le Dr Stéphane Ansell, le Dr Novak a identifié certains des problèmes rencontrés dans le développement des lignées cellulaires MW. Cette tâche difficile est compliquée par le fait que le taux de multiplication des cellules MW est beaucoup plus faible que celui de la plupart des lymphomes; tout en étant semblable, cependant, aux cellules du myélome multiple. Cette jeune chercheuse a cité comme premier objectif le développement et la caractérisation de lignées cellulaires MW biologiquement stables et rendues immortelles, mais qui conservent fonctionnellement les caractéristiques de la tumeur originale. Jusqu'à présent elle a utilisé les cellules de 16 patients MW et elle a 4 lignées cellulaires potentielles en culture. Son travail est soutenu par une bourse de recherche de l'IMWF.

Megan Lewicki, du *Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia*, au DFCI, a présenté ses études importantes sur l'évaluation complète de cytokines et chémokines chez des patients avec MW. En faisant remarquer que la dérégulation des cytokines et chémokines du plasma a été décrite dans des affections malignes liées, elle a évalué les niveaux de 20 cytokines, 27 chémokines et CD27 soluble (sCD27) de 54 patients avec MW, 31 patients avec myélome multiple et 37 patients avec une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS). En utilisant des instruments biologiques analytiques complexes, elle a démontré que la dérégulation d'une cytokine et d'une chémokine significatives et de CD27 soluble, dans la MW, le myélome multiple et la MGUS ont un rapport direct avec des corrélations cliniques importantes dans la MW. En outre, non seulement ces dérégulations ont un impact sur la régulation du lymphocyte B mais aussi sur celle

du lymphocyte T. Des études plus approfondies sur le rôle de la biologie des lymphocytes T dans la MW faciliteraient donc la compréhension de la MW.

Le **Dr Efstathios Koulieris** de la *National and Kapodistrian University of Athens*, Athènes, Grèce, a présenté une étude sur l'évaluation dans le sérum de l'IgM kappa (IgM κ) et lambda (IgM λ) chez des patients MW. Utilisant des tests néphéométriques automatisés pour évaluer quantitativement les concentrations sériques d'IgM κ et d'IgM λ et le ratio IgM κ / IgM λ qui en résulte, en vue d'identifier l'IgM monoclonale, l'auteur était capable de distinguer l'IgM normale de l'IgM produite par la cellule MW aussi bien qu'identifier les patients qui ont une maladie plus agressive.

Le **Dr Stéphanie Guidez**, du Centre Hospitalier Schaffner à Lens, France, a présenté un rapport sur la valeur pronostique de la réduction du pourcentage de concentration sérique de l'immunoglobuline monoclonale comme un critère de réponse pour la survie totale chez des patients avec une MW symptomatique. L'utilisation des données du suivi dans leur institution entre 1993 et 2009 de 83 patients MW symptomatiques, a permis aux chercheurs de remarquer que les réductions d'au moins 25 % et 50 % de la concentration d'immunoglobuline monoclonale dans le sérum après la thérapie de première ligne étaient associées à une valeur pronostique significative pour la survie totale.

Le **Dr Antonino Greco**, du *Niguarda Ca' Granda Hospital*, à Milan, en Italie, a présenté une étude sur des facteurs prédictifs de l'évolution maligne de la MGUS à IgM et des troubles liés à l'IgM (IgM-RDs). En réexaminant un certain nombre d'études sur la MGUS à IgM et sur les troubles liés, [il a pu constater] qu'un risque plus élevé de transformation est en rapport direct avec le niveau d'IgM monoclonale, les niveaux d'albumine, le taux d'hémoglobine, un taux anormalement bas des neutrophiles dans le sang (neutropénie), des augmentations anormales du nombre de lymphocytes dans le sang circulant (lymphocytose), la présence de protéines de Bence Jones dans l'urine et un taux de sédimentation des érythrocytes élevé (ESR). Les auteurs en concluent que la MGUS à IgM et les troubles en relations avec l'IgM (IgM-RDs) sont des entités cliniques distinctes avec une probabilité similaire de transformation en affection lymphoïde maligne.

Le **Dr Alessandra Trojani**, également du *Niguarda Ca' Granda Hospital*, à Milan, Italie, a fait un rapport sur une étude de la signature d'expression de gène distincte des cellules malignes et des cellules du microenvironnement de la moelle osseuse de patients MW. Quand l'auteur a analysé les profils d'expression de gène de CD19 +, CD138 + et cD19-, cD138- des cellules de la moelle osseuse de patients MW et a comparé leurs profils à celui de cellules homologues d'individus normaux et aux CD19+ de cellules de patients CLL, un profil d'expression de gène distinct a été identifié chez les patients MW, comparativement aux individus normaux et aux CLL.

Le **Dr Mariateresa Fulciniti**, *DFCI*, a présenté une étude sur une nouvelle option thérapeutique dans la MW : en visant l'expression du facteur de transcription Sp1 dans la MW avec terameprocol, une petite biomolécule. Le facteur de transcription Sp1 joue un rôle important en régulant l'expression de la différenciation cellulaire, le cycle cellulaire et les gènes de l'apoptose affectant la croissance et le potentiel métastatique des cellules tumorales. On a découvert que Terameprocol régule l'expression du cycle cellulaire et de gènes liés à l'apoptose anormalement exprimés dans la MW et le myélome multiple, inhibant significativement la croissance cellulaire dans la MW et le MM, de façon dose-dépendante et qu'il était capable de passer outre les effets protecteurs des cellules stromales de la moelle osseuse..

Le **Dr Xia Liu**, du *DFCI*, a exposé une étude complexe sur les effets d'inhibiteurs de métalloprotéase sur la libération de CD27 soluble dans les cellules MW. Le signal CD27 soluble (sCD27)-CD70 joue un rôle important dans l'homéostasie tant des cellules MW que des mastocytes

soutiens de tumeur. Plusieurs inhibiteurs de métalloprotéase connus peuvent être utiles dans l'étude du signal sCD27-CD70 et sont donc des réactifs thérapeutiques potentiels pour la MW.

Antonio Sacco, du DFCI, a présenté une étude sur des agents thérapeutiques ciblant les voies PI3K/AKT et mTOR dans la MW. Les voies PI3K/Akt/mTOR jouent un rôle important dans l'initiation et la progression d'affections malignes. Les chercheurs ont évalué l'inhibiteur mixte de PI3K/Akt et mTOR : NVP-BEZ235 sur des cellules MW et ont constaté que cette molécule avait induit une cytotoxicité et inhibé la synthèse de l'ADN dans les cellules MW primaires. Ces découvertes représentent encore une autre option potentielle prometteuse de thérapie ciblée pour le traitement de la MW.

Le **Dr Dimitrios Maltezas**, *Laikon University Hospital*, à Athènes, Grèce, a présenté une étude sur l'impact clinique de l'augmentation des chaînes légères libres (sFLC) ou de leur ratio, sur la MW, au diagnostic et pendant le cours de la maladie. Les chaînes légères libres et leur ratio sont utiles pour contrôler les anomalies plasmocytaires (myélome, amyloïdose) et, dans la MW, l'augmentation des sFLC est corrélée avec des facteurs pronostiques défavorables comme l'anémie, la thrombocytopénie, l'augmentation de la β 2-microglobuline et avec le temps jusqu'au traitement. Les chercheurs ont constaté que des niveaux de sFLC supérieurs à la normale lors du diagnostic et en particulier s'ils sont supérieurs à 60mg/L, sont en corrélation avec les paramètres de sévérité de la maladie et le temps jusqu'au traitement de première ligne. Des niveaux supérieurs à 60mg/L au diagnostic sont aussi corrélés avec la survie totale dans la MW.

Le **Dr Laetitia Compain**, du Service d'Hématologie Clinique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, à Paris, France, a fait un rapport sur une étude rétrospective de 55 patients MW qui ont reçu fludarabine plus cyclophosphamide plus rituximab. Cette étude a réaffirmé la place de cette combinaison chez des patients MW en rechute ou réfractaires. Cependant, le choix de cette combinaison doit être retenu avec prudence pour un traitement de première ligne à cause de l'incidence accrue de transformation de la maladie et du dommage potentiel sur le recueil des cellules souches.

Le **Dr Kasyapa Chitta**, *Roswell Park Cancer Institute*, Buffalo, New York, a présenté une étude intéressante sur la résistance induite à bortezomib (Velcade) dans un modèle pré-clinique de MW associé à la voie BCL-2 régulée positivement. La voie médiée par BCL-2 dans les cellules résistantes à bortezomib pourrait donc potentiellement être ciblée par des inhibiteurs de BCL-2.

Le **Dr Abdel Kareem Azab**, *DFCI*, a discuté du rôle de l'hypoxie (la privation d'oxygène) dans les métastases de la MW. En utilisant un environnement créé de laboratoire hypoxique, les chercheurs ont montré que l'hypoxie joue un rôle majeur dans l'interaction des cellules MW avec le microenvironnement de moelle osseuse, en réduisant l'adhérence des cellules MW et en augmentant la migration des cellules (métastase). Ces découvertes fournissent encore la base pour une autre nouvelle cible thérapeutique potentielle dans le traitement de la MW.

Le **Dr Francesca Ricci**, *Niguarda Ca' Granda Hospital*, Milan, Italie, a réalisé une analyse rétrospective de 242 patients MW en réexaminant l'impact d'un d'âge avancé sur les conséquences de la MW, sans tenir compte des données cliniques et biologiques au diagnostic. Les chercheurs ont constaté qu'entre patients jeunes et plus âgés, sans différences notables au diagnostic dans leurs données cliniques et biologiques, la survie globale médiane était plus longue chez les patients plus jeunes. Un temps significativement plus court pour le premier traitement et un nombre plus élevé de décès liés à la maladie ont été observés chez les patients les plus jeunes, reflétant probablement une progression plus agressive de la maladie. Le taux de survie plus faible des patients de plus de 65 ans

a donné l'impression d'être dû à un nombre plus élevé de décès en relation avec des maladies non liées à la MW.

Le **Dr Marie-Anne Hospital**, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, a présenté une étude rétrospective de 61 patients MW avec une neuropathie anti-MAG (glycoprotéine anti-myéline associée à l'IgM). Les chercheurs ont évalué la réponse de ces patients PN MW traités avec chlorambucil ou rituximab ou une combinaison basée sur rituximab. Les chercheurs ont pu déterminer que les patients MW anti-Mag traités en première ligne avec rituximab seul ou en combinaison avait des taux de réponse plus élevés que ceux traités avec chlorambucil. Les patients qui ont rechuté après chlorambucil ont répondu favorablement au traitement suivant avec rituximab. On a constaté que le niveau sérique d'IgM était un facteur de pronostic important en ce qui concerne la réponse clinique au traitement. En vue de mieux définir l'efficacité de rituximab chez les patients MW anti-Mag, une expérimentation clinique française comparant rituximab contre placebo est en cours.

Une conférence spéciale a suivi : "Mise à jour dans le lymphome non-hodgkinien indolent : Paradigme pour la MW." Le **Dr Umberto Vitolo**, *San Giovanni Battista Hospital and University*, Turin, Italie, a discuté certaines des stratégies thérapeutiques les plus récentes utilisées dans le traitement des lymphomes indolents. L'amélioration des résultats constatée chez les patients dans ce rapport peut aider à guider les chercheurs et cliniciens dans les futurs traitements de la MW.

La seconde conférence spéciale de cette session a été donnée par le **Dr Mario Boccardo**, Professeur de Médecine et Directeur de la section d'Hématologie, Université de Turin, Italie. En s'appuyant sur son expérience considérable dans la gestion du myélome multiple, le Dr Boccardo a évoqué les stratégies de traitement les plus récentes et les drogues utilisées dans la MW ainsi que l'augmentation d'intérêt pour le traitement de maintenance, soutenu par les résultats préliminaires favorables de plusieurs grandes expérimentations cliniques dans le myélome multiple. Les traitements dans la MW ont longtemps été sous l'influence des expérimentations cliniques du myélome multiple.

Session XIII : Gros plan sur la neuropathie périphérique en relation avec la macroglobulinémie de Waldenström

- Dr Nobile-Orazio (Italie) : **Déterminants antigéniques dans la neuropathie périphérique liée à la MW**
- Docteur Levine (Etats-Unis) : **Traitement des neuropathies douloureuses dans la MW**
- Dr Steck (Suisse) : **Rituximab pour la neuropathie anti-MAG**
- Dr Karlin (France) : **Traitement par combinaison de la NP en relation avec la MW**
- NP. Sheehy (Etats-Unis) : **Histoire naturelle et résultat du traitement de la NP en relation avec la MW**

Le comité organisateur de l'IWWM6 a reconnu l'importance de la NP périphérique en relation avec la MW en consacrant une session entière à ce problème qui tourmente tellement de patients MW.

Le **Dr Eduardo Nobile-Orazio** de l'Université de Milan, Italie, a parlé des déterminants antigéniques dans les neuropathies périphériques liées à la MW. Une majorité écrasante de patients

MW avec une NP ont une neuropathie chronique progressive, symétrique et principalement distale. Une telle neuropathie est le plus fréquemment causée par la réactivité de l'IgM avec un certain nombre d'antigènes présents sur la surface du nerf, dont le plus courant est la glycoprotéine associée à la myéline (anti-MAG). D'autres antigènes moins fréquents ont été décrits, mais plus importants encore, les traitements actuels, principalement immunologiques (c'est-à-dire rituximab), bien que modestement efficaces jusqu'à un certain degré dans le soulagement des symptômes de NP MW, n'ont pas d'effet significatif sur l'issue à long terme de la neuropathie elle-même. La poursuite de la recherche sur les aspects pathologiques et cliniques des différents antigènes du nerf dans la NP MW pourrait aboutir à des traitements plus efficaces et modifiera peut-être complètement les dégâts à long terme causés aux nerfs des patients MW.

Dr Todd Levine, expert bien connu de la NP MW de Phoenix, Arizona, a examiné le traitement des neuropathies douloureuses chez les patients MW. Le Dr Levine a souligné l'importance d'un diagnostic correct couplé avec l'identification de l'emplacement réel du (des) nerf (s) douloureux en question et le(s) mécanisme (s) du dommage qui cause les symptômes désagréables de la NP. Il est important de noter qu'une neuropathie très douloureuse peut exister même avec un examen et des études de conduction de nerf relativement normaux. L'absence d'autoanticorps dirigés vers les antigènes du nerf (c'est-à-dire anti-MAG) n'écarte pas la neuropathie MW douloureuse qui peut être très sensible à la thérapie immunomodulatrice. L'amélioration de la NP MW peut être très lente, d'habitude 2-3 ans et dans des nombreux cas les dégâts sont irréversibles si la thérapie a été différée trop longtemps. Le Dr Levine a recommandé les biopsies de peau qui permettent la visualisation directe des petites fibres de nerf affectées. En absence d'une thérapie spécifique pour la NP, les cliniciens peuvent utiliser des agents pharmacologiques pour soulager les symptômes. Des traitements avec diverses drogues ont été examinés, y compris des thérapies non-pharmacologiques comme l'acide alpha lipoïque et acétyl-L-carnitine qui a montré une certaine efficacité.

Le **Dr Andreas Steck**, du Département de Neurologie, Hôpital Universitaire, Bâle, Suisse, a mis l'accent sur l'utilisation de rituximab pour la neuropathie anti-MAG. La neuropathie glycoprotéine anti-myéline (anti-MAG) est une neuropathie démyélinisante, distale et symétrique et plutôt sensorielle. On croit que les anticorps anti-MAG de l'IgM sont l'agent causal. Le Dr Steck a fait un rapport sur une étude de neuf patients avec une NP à IgM associée à l'anti-MAG qui ont reçu quatre infusions hebdomadaires de rituximab. Le nombre de lymphocytes B dans le sang était indétectable chez tous les patients après le traitement; les niveaux d'IgM ont diminué de 35 % à 82 %, (taux médian : 58 %); la réduction des titres d'anticorps anti-MAG de plus de 52 % a été observée chez huit patients; finalement, six patients se sont améliorés, deux sont restés stables et un a empiré. Les mêmes patients ont reçu une dose double de rituximab dans une étude de suivi (750 mg/m² au lieu de 375 mg/m²). Plus de la moitié des patients ont connu une amélioration des symptômes et les études de conduction nerveuses ont montré une amélioration chez tous les patients sauf un. Les niveaux d'IgM ont diminué, taux médian 38% et les titres d'anticorps anti-MAG également, taux médian 16 %. La durée de réponse symptomatique était 6-9 mois et le retraitement sera probablement nécessaire pour maintenir une réponse satisfaisante.

Le **Dr Lionel Karlin**, du Département d'Immuno-Hématologie, Hôpital Saint Louis, Paris, France, a fait un rapport sur une étude rétrospective de 15 patients avec une NP à IgM anti-MAG traités avec rituximab, fludarabine et des agents alkylants. Douze patients ont reçu une combinaison de rituximab plus chimiothérapie (7 patients ont reçu rituximab plus fludarabine plus cyclophosphamide; 4 patients ont reçu rituximab plus cyclophosphamide ou chlorambucil; 1 patient a reçu rituximab plus fludarabine) tandis que 3 patients ont reçu rituximab seul. Une amélioration significative et durable est survenue chez 7 patients traité avec rituximab plus chimiothérapie.

Aucune réponse n'a été notée chez les patients ayant reçu rituximab en agent unique. L'auteur de cette étude a conclu que dans la NP à IgM anti-MAG, rituximab plus chimiothérapie a semblé être plus efficace que rituximab utilisé seul.

Le **Dr Steven Treon**, Bing Center for Waldenstrom's Macroglobulinemia, DFCl, a fait un rapport sur les caractéristiques cliniques et le résultat du traitement d'une neuropathie périphérique liée à la maladie chez 900 patients MW. Parmi ceux-ci, 199 patients (22.1 %) avaient une NP liée à la maladie; Les patients avec une NP avaient un faible taux d'IgM, de β 2-microglobuline et d'infiltration de la moelle osseuse. Parmi 122 patients NP évalués pour des anticorps neuropathiques, 24.5 % étaient positifs pour les anticorps anti-Mag, 1.64 %, avait des anticorps GM1 (un type d'anticorps anti-ganglioside) et 0.81 % avaient des anticorps sulfatides. Le temps médian jusqu'au traitement pour tous les patients NP a été de 9 mois. Le nombre impressionnant de patients MW du Dr Treon lui a permis de conclure que la NP est fréquente chez les patients MW, que la plasmaphérèse est efficace à titre temporaire (excepté pour les patients avec une NP en relation avec l'amylose) et, pour finir, une amélioration de la neuropathie symptomatique survient chez la moitié des patients NP après la chimiothérapie. Le Dr. Treon a mis en garde les cliniciens et recommandé d'examiner le risque d'une possible amylose chez leurs patients qui ont une NP car ils peuvent nécessiter un traitement plus agressif pour tout. Les patients NP MW qui reçoivent un traitement précoce, avec une thérapie en combinaison comprenant rituximab, et qui obtiennent une réponse majeure à la fin du traitement, ont plus de chances de voir s'améliorer des symptômes de neuropathie périphérique.

Sessions XIV & XV : Focus sur les troubles liés à la maladie dans la MW

- Dr Merlini (Italie) : **Diagnostic et traitement de l'amylose**
- Dr Gertz (Etats-Unis) : **Prise en charge de l'amylose liée à la MW**
- Dr Ferman (France) : **Les manifestations rénales de la MW**
- Dr Asli (France) : **Physiopathologie du syndrome de Schnitzler**
- Dr Stone (Etats-Unis) : **Pathogénie et morbidité des syndromes d'auto-anticorps dans la MW**
- Dr Berentsen (Norvège) : **Prise en charge de la maladie des agglutinines froides**
- Dr Dammacco (Italie) : **Macroglobulinémie HCV- positive**
- Dr Owen (Royaume-Uni) : **Transformation histologique de la MW**
- Dr Hochberg (Etats-Unis) : **Bing Neel Syndrome**

Les dernières sessions d'exposés destinés aux professionnels se sont focalisées sur les signes de maladies ou les complications médicales résultant de la MW. Le **Dr Giampaolo Merlini**, clinicien expert MW à l'*Amyloidosis Research and Treatment Center*, Université de Pavie, Italie, a parlé de l'amylose systémique et de la MW. Dans l'amylose AL, les dépôts de chaîne légère de l'immunoglobuline monoclonale dans les tissus subissent des changements structuraux et s'agrègent sous forme de fibrilles. L'agrégat et le dépôt dans les tissus de ces fibrilles causent des dysfonctionnements des organes concernés et la mort est possible si ce processus n'est pas stoppé par un traitement. Un diagnostic précoce se révèle crucial pour mettre en place un traitement efficace avant que ne surviennent des dégâts irréversibles dans les organes. Le traitement de

l'amylose AL a pour but de diminuer la concentration de la chaîne légère amyloïde, d'améliorer ainsi la fonction de l'organe et de prolonger la survie. Les patients avec une amylose AL sont plus sensibles à la toxicité du traitement à cause du dysfonctionnement organique. L'implication du cœur est le déterminant pronostique le plus important.

Le **Dr Morie Gertz** de la *Mayo Clinic* de Rochester, MN, un autre expert de la MW bien connu qui s'intéresse à l'amylose AL, a souligné que l'amylose AL associée à l'IgM est une entité rare mais distincte. L'amylose AL associée à l'IgM survient chez 4,7 % des patients qui ont des chaînes légères. Les patients avec une amylose liée à l'IgM sont en moyenne six ans plus vieux que les patients non-IgM et ont une incidence de 32 % de neuropathie. L'incidence de l'amylose AL non-IgM avec neuropathie est, par contre, de 11 %. Le Dr Gertz fait l'hypothèse que les protéines de l'amylose associée à l'IgM ont une affinité plus grande pour les tissus du système nerveux périphérique et une affinité moins grande pour les tissus cardiaques.

Le Dr **Jean-Paul Fermand** a parlé des manifestations rénales de la MW. Il a fait remarquer que dans la MW et dans d'autres maladies avec des multiplications monoclonales IgM-sécrétantes, les lésions rénales sont moins fréquentes que dans d'autres gammopathies monoclonales comme le myélome multiple. Néanmoins, l'amylose AL liée à l'IgM peut endommager les reins et des patients MW avec de très hauts niveaux d'IgM sérique et une viscosité sérique correspondante peuvent avoir un dépôt d'IgM dans le rein, aboutissant à une insuffisance aiguë. Il y a d'autres causes de dommage rénal chez les patients MW qui ne sont pas en relation avec la MW elle-même et le Dr Fermand a souligné l'importance des biopsies de reins quand on se trouve confronté à ce genre de questions.

Le **Dr Bouchra Asli**, Hôpital Saint Louis, Paris, a décrit la physiopathologie du syndrome de Schnitzler. Le syndrome de Schnitzler est un syndrome auto-inflammatoire acquis rare, défini par l'association d'une éruption non-prurigineuse (urticairienne non-prurigineuse) avec une gammopathie monoclonale IgM. D'autres caractéristiques cliniques de ce syndrome peuvent exister telles que fièvre, douleur osseuse, adénopathie (augmentation de volume des ganglions) et hépatosplénomégalie (augmentation du volume du foie et de la rate). Le traitement du syndrome de Schnitzler était, jusque récemment, l'antibiotique pefloxacin, qui procurait seulement un soulagement symptomatique et qui souvent n'était pas satisfaisant. Le Dr Asli a fait une remarque à propos de l'effet symptomatique spectaculaire qu'a montré récemment l'antagoniste des récepteurs de l'interleukine-1 appelé anakinra. Un nouvel agent, anakinra s'est montré plutôt efficace pour faire diminuer les marqueurs inflammatoires (particulièrement la C protéine réactive) mais n'avait aucun effet sur la production d'IgM elle-même. Cette observation pose vraiment la question : est-ce que les symptômes et signes du syndrome de Schnitzler sont dus à l'infiltration de l'IgM ou à la libération de médiateurs inflammatoires ? L'examen plus approfondi de l'effet à long terme d'anakinra sur le contrôle des symptômes de la maladie est en cours.

Le **Dr Marvin Stone**, *Baylor Sammons Cancer Center, Baylor University*, Dallas, Texas, a exposé la pathogénie et la morbidité de syndromes d'autoanticorps dans la MW. Les manifestations autoimmunes dans la MW comprennent : la maladie des agglutinines froides, la cryoglobulinémie mixte et la polyneuropathie d'origine immune (mieux connu sous le nom de NP par la plupart des patients MW). Le Dr Stone a indiqué que 10 à 20 % des IgM de MW ont une activité d'anticorps définissable, mais que cela pourrait toutefois être une sous-estimation, car, comme des études de population le suggèrent, l'infection et l'inflammation sont souvent associées à la stimulation antigénique chronique chez certains patients qui développent la MW et d'autres anomalies plasmocytaires. La présentation clinique et l'histoire naturelle des patients MW avec des syndromes

en relation avec l'IgM d'origine auto-immune sont distinctes et une reconnaissance rapide des signes et des symptômes permettent un diagnostic correct et l'instauration ensuite d'un traitement approprié.

Le **Dr Sigbjorn Berentsen**, *Institute of Medicine, University of Bergen, Bergen, Norvège*, a présenté une étude de patients avec une maladie des agglutinines froides traités avec la combinaison rituximab et fludarabine (R+F). Les résultats de cet essai multicentrique prospectif, non contrôlé, suggèrent que R+F est une combinaison très efficace chez des patients avec la maladie des agglutinines froides - 76 % de patients ont répondu au traitement y compris 21 % qui ont obtenu des réponses complètes; 24 % des patients étaient non-répondeurs; et le temps médian de la réponse était de 4 mois. L'auteur a vraiment insisté sur le fait que l'effet toxique est plus fréquent avec R+F qu'avec rituximab en agent unique; néanmoins, le traitement combiné a procuré des taux de réponse élevés et des réponses durables dans la maladie chronique des agglutinines froides.

Le **Dr Franco Dammacco**, *University of Bari Medical School, Bari, Italie*, a examiné l'association entre l'infection à herpès virus C (HCV) et la MW. Bien qu'une association entre MW et infection HCV ait été suggérée dans des études anciennes, aucune preuve définitive n'a jamais été apportée. Néanmoins, les patients MW avec une cryoglobulinémie mixte ont une prévalence élevée à l'infection par HCV et les personnes avec des infections HCV ont 3 fois plus de risques que la normale de développer la MW. Le Dr Dammacco a conclu son intervention en recommandant que les patients MW avec cryoglobulinémie mixte et HCV soient traités avec les antiviraux interféron et ribavirin (en France *ribavirine*, ndt) aussi bien qu'avec rituximab.

Le **Dr Roger Owen** a présenté une conférence intéressante sur la transformation histologique en d'autres lymphomes qui peut survenir chez des patients MW. Nous savons maintenant que le traitement avec des analogues de nucléoside (par exemple fludarabine) comporte un risque de 5-10 % que la MW se transforme en une maladie plus agressive. Bien qu'on ait pensé que la transformation histologique survienne à la suite d'anomalies génétiques accumulées, parfois secondairement à une chimiothérapie répétée, une nouvelle recherche suggère que la transformation de la MW puisse résulter d'une variété de scénarios, y compris le développement spontané d'un lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) indépendant de la tumeur MW elle-même; l'infection par le virus d'Epstein Barr (EBV) conduisant au DLBCL, au lymphome de Hodgkin et à une entité d'ulcère *mucocutané* EBV-positif nouvellement décrite; une seconde tumeur sans rapport avec la MW découverte pendant l'évaluation de DLBCL; et d'autres facteurs moins courants. Le Dr. Owen, un des meilleurs experts mondiaux de la physiopathologie de la MW, est convaincu que des études futures sont essentielles pour la compréhension des processus complexes impliqués dans les cas de transformation de la MW.

Le dernier exposé de l'atelier a été présenté par Le **Dr Fred Hochberg**, du *Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts*, sur le très intéressant et inquiétant syndrome de Bing-Neel (BNS). Bien que la MW produise des complications neurologiques périphériques chez la moitié des patients, nous voyons rarement l'implication de structures du cerveau et de la moelle épinière. Le Dr Hochberg et ses collègues ont passé en revue leurs expériences cliniques avec BNS en même temps que des cas rapportés par d'autres pour accumuler 31 exemples de BNS. Ils ont par la suite classifié ces cas en Groupe A : ceux pour lesquels on avait pu prouver la présence de cellules lymphoplasmocytaire (LMP) dans le système nerveux central et Groupe B : ceux des cas où ces cellules LMP étaient absentes, mais qui présentaient des symptômes et/ou des signes expliqués par un mécanisme auto-immun. Parmi les patients étudiés, 61 % avaient un BNS dans un contexte de MW en progression où le BNS s'était développé après le diagnostic de MW. Une médiane de 36

mois avait séparé un diagnostic de BNS du diagnostic initial de MW. Toutefois, pour 26 % des patients, BNS et MW étaient présents simultanément au moment du diagnostic. Les symptômes neurologiques attribuables au BNS comportent le dysfonctionnement cortical (déficits de la mémoire et changements comportementaux), des déficits du champs visuel, des lésions du nerf optique, des changements de sensation de nerf crânien et une amnésie. Des modifications de la moelle épinière ont été notées chez 67 % des patients MW BNS étudiés. Le traitement de la MW dans le cas d'un BNS offre vraiment un peu d'espoir puisque 42 % des répondeurs ont maintenu une réponse sur une durée allant de 6 mois à 4 ans, tandis que trois patients non-répondants ont succombé dans les 8 mois. En commentaire, le Dr Hochberg a fait remarquer que le BNS peut aussi bien être sur-diagnostiqué que sous-diagnostiqué et pour améliorer l'exactitude du diagnostic de BNS il a proposé qu'on enregistre les MW BNS en utilisant les critères prévus pour le diagnostic des Groupes de BNS A et B. Les critères proposés comporteraient la cytométrie en flux et/ou l'immunohistochimie, le dosage des chaînes légères du liquide céphalorachidien et une IRM à contraste amélioré du système nerveux central et de la colonne vertébrale.

Conclusion et Remerciements aux Organisateurs

Comme le lecteur fatigué peut facilement l'imaginer, la quantité d'information présentée à ces réunions peut être écrasante. Ayant suivi quelques-unes de ces conférences, je suis comme d'habitude frappé par quelques présentations qui émergent du reste en raison de leur importance ou simplement parce qu'elles forcent l'admiration. Présentés sans ordre significatif, voilà comment je vois « les points à retenir » de Venise :

1. Le **Dr Roger Owen**, du Royaume-Uni, a présenté une argumentation très convaincante quant à la nécessité de réaliser plus souvent des biopsies de moelle osseuse (BMBs). Étant donné que nous avons de plus en plus de nouveaux traitements ciblés qui sont si spécifiques à certaines voies (et en conséquence qui entraînent moins d'effets secondaires), il est impératif de réaliser des BMBs avant d'entreprendre n'importe quel nouveau traitement et parfois même pendant le déroulement d'un plan de traitement, pour évaluer la réponse avec exactitude. Se contenter de mesurer les niveaux d'IgM est une démarche stupide.
2. Le **Dr Mathias Rummel**, Allemagne, a présenté un essai de Phase III randomisé, bien exécuté, comparant R-CHOP standard à bendamustine et rituximab (B-R) pour la MW. Il est clair que B-R est la nouvelle norme : meilleurs résultats, effets secondaires bien moindres.
3. Le **Dr Andy Rawstron**, un collègue du Dr Owen, a donné une conférence fascinante et qui donnait vraiment à réfléchir, sur la progression de la maladie dans les lymphomes indolents. En s'appuyant principalement sur son expérience avec la leucémie lymphoïde chronique (LLC), il a observé que des lymphocytes B jusque là normaux étaient remplacés par des lymphocytes B anormaux, même pendant la période asymptomatique de la maladie. Ces découvertes, que le Dr Rawstron projette d'étudier en détail dans la MW, offrent un répit aux individus qui préfèrent observer et attendre pendant des périodes de temps prolongées, sans mesure périodique et précise du statut de leur maladie. Ignorer les biopsies de moelle osseuse périodiques appropriées c'est à vos risques et périls...
4. Le **Docteur Guang Yang**, « l'expert » anticorps monoclonal du prolifique département de recherche au *Dana Farber Cancer Institute*, a présenté un stupéfiant rapport sur le nouvel anticorps monoclonal GA101, fondamentalement un "super rituximab", capable de surmonter la génétique défavorable qui joue un grand rôle dans l'échec du traitement avec

rituximab. On peut seulement espérer que les expérimentations cliniques avec GA101 dans la MW commenceront bientôt et que les patients MW seront prêts à participer à cet essai évaluant une nouvelle option enthousiasmante dans le traitement de la MW.

5. Le **Dr Fred Hochberg**, nouveau venu relatif de la communauté de recherche sur la MW mais clinicien très expérimenté et distingué en neuro-oncologie au *Massachusetts General Hospital*, a vraiment commencé à démêler certains des mystères du Syndrome Bing-Neel (BNS), une complication dévastatrice qu'on rencontre avec une fréquence croissante chez les patients MW. Je crois que le BNS représente une menace sérieuse pour les patients MW alors même que nous prolongeons la courbe de survie au-delà de 15 et même 25 ans!
6. Les jeunes chercheurs qui ont fait des exposés à la conférence IWWM-6 de Venise détiennent la promesse d'avenirs meilleurs pour les patients MW du monde entier. Ces personnalités brillantes doivent être soutenues et encouragées à poursuivre leur recherche remarquable dans le domaine de la MW. Nous voyons de plus en plus de chercheurs jeunes (avec le trac !) aux conférences et la sophistication de leur travail est seulement éclipsée par l'intérêt manifeste qu'ils ont dans la poursuite de leur recherche. L'IMWF est fière d'aider à financer ces jeunes chercheurs: y a-t-il un meilleur investissement pour la santé future et prolongée des patients MW ?
7. Pour conclure, le **Dr Steven Treon**, chercheur et clinicien extraordinaire dans le domaine de la MW, a la capacité étonnante de se souvenir d'une quantité incroyable de données, de les synthétiser et d'en tirer des déclarations prescrites. Une des nombreuses déclarations faites, qui a été répercutée par de nombreux experts MW à la conférence de Venise, est l'évidence de plus en plus forte que le traitement agressif pour la MW peut être une meilleure stratégie globale que des approches plus timides car elle procure des réponses plus complètes (CR) ou de très bonnes réponses partielles (VGPR) et celles-ci se traduisent par une survie globale améliorée.

Le succès du Sixième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström doit beaucoup aux efforts inlassables du Dr Steven Treon, de Christophe Patterson et de toute l'équipe du *Bing Center for WM, DFCI*. L'IMWF est fière d'avoir été un des soutiens de cet événement.

En tant qu'administrateur de l'IMWF et comme patient MW depuis plus de 10 ans, j'exprime ma reconnaissance pour le travail incroyable et le dévouement dont chacune des personnes impliquées a fait preuve, au nom des patients MW et de ceux qui leur apportent de l'aide dans le monde entier. J'attends avec beaucoup d'impatience l'IWMW-7 qui se tiendra en 2012 à Newport, Rhode Island, aux Etats-Unis et je prévois encore beaucoup d'années de coopération fructueuse entre l'IMWF et ses amis proches du *Bing Center for WM, DFCI*. Beau travail!

Donnez et participez.

Le Docteur Guy Sherwood est Administrateur et Membre du Conseil d'administration de l'IMWF, Directeur du Comité International IMWF et Membre du Comité de Recherche de l'IMWF