



### DANS CE NUMERO

Message du Président----- P 1

Comprendre vos résultats d'analyse sanguine----- P1

Symptômes et complications de la MW----- P 3

Comment agit la chimiothérapie -----P 5

Les traitements actuels de la MW ----- P 7

Progrès dans les nouveaux anticorps antiCD20 -- P 8

Greffes de cellules souches ----- P 10

Nouveaux traitements du lymphome indolent--- P 12

MW et oncologie Intégrative ----- P 13

Comment les cellules MW communiquent ----- P 15

Le paysage génomique de la MW ----- P17

Les avancées 2013 dans la MW ----- P 20

Pour soigner mon jardin, que devrais-je faire ? ----- P 23

## MESSAGE DU PRESIDENT

Carl Harrington



**Carl Harrington, Président**

J'ai le grand plaisir de vous présenter le compte-rendu de l'Ed Forum qui résume la plupart des présentations de notre 18<sup>ème</sup> Forum Educatif tenu en mai dernier à San Diego, CA. Les participants ont eu l'opportunité d'entendre des chercheurs et cliniciens experts dans l'étude et le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström. Je pense que vous trouverez ces informations très importantes pour la compréhension de votre maladie.

Nous en sommes redevables aux membres de notre équipe éditoriale, dont les noms sont listés dans le cadre de la page 2, et les remerciements d'avoir généreusement donné leur temps et leurs efforts pour rédiger et éditer ce numéro spécial. Nos remerciements vont également au photographe Jack Whelan et à Sara Mc Kinnie du Bureau de l'IWMF. L'année prochaine, l'Ed Forum se tiendra du 16 au 18 mai à Tampa, FL, au Renaissance Tampa International Plaza Hotel. Plus de détail seront donnés en cours d'année. Restez attentifs et réservez la date !

## COMPRENDRE VOS RESULTATS D'ANALYSE SANGUINE

Robert A. Kyle, M.D.  
Mayo Clinic, Rochester, MN.



**Robert A. Kyle, M.D.**

Le Dr Kyle fit tout d'abord un exposé sur la MGUS (*en français GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée, nt*) car tous les patients MW commencent d'abord par une GMSI à IgM. Il compara également la GMSI à la MW indolente et à la MW symptomatique.

Les patients avec GMSI à IgM ont un taux d'IgM sérique inférieur à 30g/L et une infiltration médullaire en cellules lymphoplasmocytaires, caractéristiques de la MW, inférieure à 10%. Ces patients n'ont également aucune anémie symptomatique, hyperviscosité (épaississement du sang), hépatomégalie, splénomégalie ou adénopathie. Ils ne présentent également aucun symptôme constitutionnel tel que de la fièvre, des sueurs nocturnes, de l'amaigrissement ou de la fatigue.

## DIRIGEANTS ET ADMINISTRATEURS

### FONDATEUR

Arnold Smokler

### PRÉSIDENTE EMERITE

Judith May

### PRESIDENT

Carl Harrington

### SECRÉTAIRE-TRESORIER

Cynthia Ruhl

### VICE-PRÉSIDENTS

Tom Myers, Jr  
Elena Malunis  
Michel Sesnowitz

### CONSEIL D'ADMINISTRATION

L. Don Brown  
Peter DeNardis  
Marty Glassman  
Sue Herms  
Marcia Klepac  
Dr. Robert A. Kyle  
Dr. Guy Sherwood,  
Ronald Yee

### SERVICE ADMINISTRATIF

Sara McKinnie, Directrice administrative

### COMITÉ SCIENTIFIQUE CONSULTATIF de l'IWMF

Dr. Robert A. Kyle, Directeur  
Mayo Clinic  
Dr Stephen Ansell,  
Mayo Clinic  
Dr Bart Barlogie,  
Université d'Arkansas  
Dr James R. Berenson  
Institut de recherche sur le myélome  
et le cancer osseux  
Dr Morton Coleman,  
Collège Médical Weill Cornell  
Dr Meletios A. Dimopoulos,  
École de Médecine,  
Université d'Athènes, Grèce  
Dr Christos Emmanouilides,  
Centre Médical européen interbalkanique,  
Grèce  
Dr Stanley Frankel,  
Université de Colombie  
Dr Morie Gertz,  
Mayo Clinic  
Dr Irene Ghobrial,  
Institut du Cancer Dana Farber  
Dr Eva Kimby,  
Institut Karolinska, Suède  
Dr Véronique Leblond,  
Hôpital Pitié Salpêtrière, France  
Dr Gwen Nichols,  
Hoffmann-La Roche, Ltd.  
Dr Roger Owen,  
Institut d'oncologie St James  
Dr Steven Treon,  
Institut du Cancer Dana Farber  
Dr Marie Varterasian  
Dr. Donna Weber,  
Centre du Cancer Anderson

Dans la MW indolente, l'IgM sérique est égale ou supérieure à 30g/L et/ou l'infiltration médullaire en cellules lymphoplasmocytaires est égale ou supérieure à 10%. Comme dans la GMSI, les patients ayant une MW indolente n'ont aucun des symptômes énumérés ci-dessus. Les patients à GMSI ont un risque de progression annuelle d'environ 1,5%, alors que ceux avec MW indolente ont un risque beaucoup plus élevé, de 12% par an au cours des cinq premières années. Cependant, le risque de progression de la MW indolente décroît d'autant plus que le patient reste à ce stade. Certains patients peuvent rester au stade indolent et asymptomatique durant un bon nombre d'années.

Dans la MW symptomatique, il n'y a pas de limite établie en quantité d'IgM sérique ou d'infiltration médullaire; comme le terme « symptomatique » l'implique, la distinction principale réside dans la présence de symptômes liés à l'IgM, à l'infiltration médullaire, ou au deux.

Pour diagnostiquer une MW et contrôler son évolution, votre médecin ordonnera différents examens, dont, le plus souvent, les suivants:

**La numération et formule sanguine (NFS)** qui mesure plusieurs paramètres : l'hémoglobine, l'hématocrite, la numération des globules rouges, des globules blancs (avec les différents types) et les plaquettes. Les mesures de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules rouges sont des moyens de déterminer la capacité de votre sang à transporter l'oxygène. Dans la MW, ces paramètres peuvent être inférieurs à la normale, provoquant une anémie, qui est un symptôme fréquent de la maladie. L'hémoglobine est la molécule spécifique du transport de l'oxygène dans votre sang ; sa valeur normale est de 13,5 à 17,5 g/dL chez les hommes et de 12 à 15,5 g/dL chez les femmes. La numération des globules blancs est composée des différents types de cellules du système immunitaire, incluant neutrophiles, lymphocytes, monocytes, éosinophiles et basophiles. Chez les patients MW la numération des globules blancs est généralement normale, à moins d'être affectée par un traitement, bien que le nombre de lymphocytes puisse être augmenté. Les neutrophiles représentent généralement plus de la moitié du nombre de globules blancs, alors que les lymphocytes sont généralement inférieurs à 25% du total. Les plaquettes interviennent dans la coagulation sanguine, et leur nombre normal se situe entre 150.000 et 450.000 par  $\mu\text{L}$ ; dans la MW la numération plaquettaire est généralement normale, bien qu'elle puisse être inférieure chez certains patients.

**L'électrophorèse des protéines sériques (EPS)** sépare les protéines du sérum en fonction de leur taille et de leur charge électrique. Un échantillon de sérum est placé sur un gel d'agar et un courant électrique est appliqué, provoquant la migration des protéines sur le gel. Ces protéines peuvent alors être colorées



The IWMF Ed Forum Review: 2013 is a publication of:  
International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation  
6144 Clark Center Avenue • Sarasota, FL 34238  
Telephone 941-927-4963 • Fax 941-927-4467  
E-mail: info@iwmf.com • Website: www.iwmf.com

This publication is designed to provide information about the disease Waldenström's macroglobulinemia. It is distributed as a member service by the International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, Inc., to those who seek information on Waldenström's macroglobulinemia with the understanding that the Foundation is not engaged in rendering medical advice or other professional medical services.

#### EDITOR

Sue Herms

#### COPY EDITOR

Alice Riginos

#### REPORTERS

Michael Berndt  
Michael Greene  
Sue Herms  
Neal Makens

#### PHOTOGRAPHY

Jack Whelan

#### LAYOUT & PRODUCTION

Sara McKinnie

IWMF is a 501(c)(3) tax exempt non-profit organization Fed ID #54-1784426. Waldenström's macroglobulinemia is coded 273.3 in the International Classification of Diseases (ICD) of the World Health Organization.

pour les visualiser et un densitomètre peut quantifier les différentes protéines présentes, dont les immunoglobulines, à partir de leur densité de couleur.

**L'immunofixation** est en général réalisée en même temps que l'EPS et détermine si l'immunoglobuline en cause est une IgM, une IgG ou une IgA, et si les chaînes légères sont de type kappa ou lambda. Dans le cas de la MW, l'immunoglobuline en quantité anormale est toujours une IgM.

**Le dosage pondéral (néphélogéométrie)** est une méthode différente de mesure de la quantité d'IgM (ou d'IgG ou d'IgA). Ses résultats ne sont pas directement corrélés avec ceux obtenus par l'EPS. Bien que le panel de consensus MW recommande de mesurer l'IgM par EPS, le Dr Kyle préfère demander une mesure par les deux méthodes. Il insiste sur le fait que, si la mesure de l'IgM d'un patient a été effectuée par l'une des méthodes, celle-ci devrait être utilisée pour toutes les mesures suivantes afin de disposer d'un moyen précis de comparaison des résultats obtenus lors de tests successifs. Il insiste également sur le fait qu'il peut y avoir des variations dans les résultats et recommande aux patients de ne pas se focaliser sur un résultat unique mais d'examiner la tendance d'évolution de l'IgM en fonction du temps. Les IgG et IgA sont fréquemment diminuées dans la MW, mais le Dr Kyle estime qu'on ne devrait pas pratiquer de perfusions d'immunoglobulines pour ce seul motif.

**La viscosité sérique** mesure l'épaississement du sérum, en comparaison de l'eau prise comme référence, et dont la valeur normale est de 1,8cp (*centipoise*, nt). Dans la MW, la concentration sanguine de l'IgM peut provoquer un niveau élevé de viscosité, appelé hyperviscosité. Les symptômes d'hyperviscosité n'apparaissent généralement pas avant que le taux d'IgM dépasse 30g/L et que la viscosité sérique dépasse 4cp. La meilleure façon de déterminer s'il existe un syndrome d'hyperviscosité est qu'un ophtalmologiste examine le fond d'œil après dilatation de la pupille et recherche s'il existe des dilatations en « saucisses » ou des hémorragies des vaisseaux rétiens.

**L'examen des urines de 24 heures**, généralement pratiqué au moment du diagnostic, comprend à la fois l'électrophorèse et l'immunofixation. Les patients MW peuvent sécréter de petites quantités de chaînes légères de protéines dans leur urine, appelées protéines de Bence Jones. Dans de rares cas, les protéines de Bence Jones peuvent provoquer des problèmes rénaux.

**Le test de cryoglobulinémie** examine l'IgM précipitée par refroidissement à la température du réfrigérateur. Un petit pourcentage de patients MW ont une IgM monoclonale qui possède une caractéristique connue sous le nom de cryoglobulinémie. Ceci ne provoque généralement pas de problème tant que l'IgM ne précipite pas à une température

proche de celle de la pièce, auquel cas le patient peut présenter des bleus et même des nécroses de tissus car l'IgM précipitée perturbe le flot sanguin, particulièrement dans les extrémités.

**Aspiration et biopsie médullaire (BMB)** : Les patients MW ont des quantités accrues de lymphocytes, de plasmocytes et de mastocytes dans leur moelle osseuse. L'aspiration liquide contiendra fréquemment un faible nombre de cellules (un état qualifié d'hypocellulaire) parce que la moelle est si dense qu'il est difficile d'amener du liquide dans la seringue. Dans une véritable ponction médullaire, le prélèvement peut être envahi par des cellules lymphoplasmocytaires typiques de la MW (état hypercellulaire). Les cellules lymphoplasmocytaires peuvent être diagnostiquées dans la moelle grâce à leur aspect, à la présence de certains marqueurs de surface, et à une détection avec des colorants spéciaux. Les cellules MW possèdent les marqueurs de surface caractéristiques suivants : IgM+, CD5-, CD19+, CD20+, et CD23-.

**Les niveaux de  $\beta$ -2 microglobuline et d'albumine** peuvent être importants dans le pronostic de la maladie. Le niveau normal de  $\beta$ -2 microglobuline est de 0,7 à 1,8 $\mu$ g/mL, et celui de l'albumine est de 35 à 50g/L. ; chez les patients MW le niveau de  $\beta$ -2 microglobuline est généralement augmenté, alors que le niveau d'albumine peut être diminué.

---

## SYMPTÔMES ET COMPLICATIONS DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

**Marvin J. Stone, M.D.**

*Sammons Cancer Center, Baylor University, Dallas, TX*

---



**Marvin J. Stone, M.D.**

Stone débuta sa présentation par un exposé sur la carrière et les découvertes du Dr Jan Waldenström, commencées en 1944 avec deux patients. A cet égard, la MW est une maladie jeune, sans longue expérience. De nos jours elle est caractérisée par un pic monoclonal d'IgM sérique. L'IgM est l'une des 5 classes d'immunoglobulines, ou anticorps, constituants normaux de notre système immunitaire. L'IgM est de loin le plus gros anticorps, et parmi ses caractéristiques figurent notamment les suivantes :

- Structure : composée de deux chaînes lourdes de type  $\mu$ , plus deux chaînes légères de type  $\kappa$  (kappa) ou  $\lambda$  (lambda)
- Sous-unité de poids moléculaire 185.000 daltons
- Pentamère en forme d'étoile (cinq sous-unités attachées)
- 10 sites de liaisons d'antigènes
- Concentration sérique normale = 1,5 g/L
- Demi-vie sérique de 10 jours
- Fixe le complément, un système de protéines impliqué dans la protection contre les infections
- 80% de l'IgM est intravasculaire (dans la circulation sanguine)
- C'est le premier anticorps formé après une infection

Dans la MW, l'IgM monoclonale, également appelée « pic M », est détectée dans le sérum par électrophorèse des protéines. Le pic se produit en raison de la présence d'un grand nombre de molécules d'IgM identiques (monoclonales) fabriquées par les cellules tumorales. Examinée au microscope, l'IgM recouvre les globules rouges et les rend collants. Les cellules MW ont un aspect intermédiaire entre les plasmocytes et les lymphocytes, et pour cette raison la maladie est appelée lymphome lymphoplasmocytaire.

Au cours des années récentes, on a découvert que la gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI), un précurseur de la MW et d'autres lymphomes plasmocytaires, se trouvait chez 15 à 20% des familles de patients. Plus récemment l'équipe du Dr Treon, au *Dana Farber Cancer Institute*, a découvert qu'une mutation du gène MYD88 du chromosome 3 est présente chez 90% des patients MW, alors qu'elle ne l'est pas dans les cellules B normales ou chez les patients ayant des maladies similaires. Cette mutation semble conférer des propriétés de survie accrues aux cellules tumorales et constitue la cible de recherche de nouveaux traitements.

Les patients MW ont un âge médian de 63 ans lors du diagnostic ; la maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, et la MW est moins fréquente que le myélome. Les symptômes incluent faiblesse et fatigue, saignements de nez, infections récurrentes, dyspnées (souffle court), insuffisance cardiaque congestive, et différents symptômes neurologiques. Les patients peuvent présenter pâleur, bleus, augmentation de volume des ganglions lymphatiques, du foie et/ou de la rate, et une déformation en « saucisses » des veines rétiniennes signe diagnostique du syndrome d'hyperviscosité.

Une des caractéristiques de la MW est que la moelle osseuse est presque toujours impliquée. On y trouve plusieurs variétés de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, des corps de Dutcher (*inclusions intranucléaires volumineuses et translucides*, nt) riches en hydrates de carbone de l'IgM, et un nombre accru de mastocytes.

Environ un tiers des patients présente une augmentation de volume des ganglions lymphatiques, du foie et/ou de la rate. Mais les douleurs osseuses et hépatiques souvent présentes chez les patients atteints de myélome sont par chance absentes de la MW.

Le syndrome d'hyperviscosité peut être présent, soit au début de la maladie, soit au cours de sa progression. Les symptômes incluent des saignements de l'épiderme et des muqueuses, une vision trouble, des maux de tête, des étourdissements, des vertiges, de l'ataxie (pertes d'équilibre), une encéphalopathie (anomalie du fonctionnement cérébral), ou une altération de la conscience. Ce syndrome est associé à des niveaux d'IgM élevés, généralement au dessus de 30g/L, et à une viscosité sérique supérieure à 4,0 cp. Les patients présentent des tolérances différentes à l'hyperviscosité parce que les molécules d'IgM associées à la maladie sont différentes.

Le diagnostic d'hyperviscosité peut être effectué par un examen physique. En observant le nerf optique lors d'un fond d'œil, le médecin verra un engorgement des vaisseaux sanguins, donnant un aspect de chapelet de saucisses. C'est la meilleure indication de l'hyperviscosité sanguine.

La plasmaphérèse a été utilisée pour le traitement du syndrome d'hyperviscosité depuis les années cinquante. Elle est efficace parce que la plus grande partie de l'IgM se trouve dans la circulation sanguine, et peut en conséquence être extraite par ce procédé. La plasmaphérèse réduit la rétinopathie et les autres manifestations cliniques de l'hyperviscosité sanguine. Maintenir la viscosité sanguine de chaque patient au dessous du niveau symptomatique prévient efficacement le retour de ces manifestations. La plasmaphérèse est quelquefois nécessaire en tant que procédure d'urgence et s'avère utile comme thérapie de maintenance chez des patients particuliers qui ne peuvent tolérer une chimiothérapie.

Les cryoglobulines sont présentes dans le plasma de certains patients. Ce sont des immunoglobulines (anticorps) qui précipitent ou gélifient à des températures inférieures à 37°C (température corporelle) et se redissolvent à 37°C. Le changement de phase est thermodépendant et réversible. Les cryoglobulines sont présentes chez 10% des patients. La cryoglobulinémie peut être causée par une immunoglobuline monoclonale simple, ou une combinaison d'immunoglobulines comme IgM-IgG qui forme un complexe immun (cryoglobuline mixte). Certains patients avec cryoglobulinémie n'ont aucun symptôme, mais chez d'autres les symptômes peuvent être significatifs, car les complexes anticorps peuvent affecter la peau (par exemple blanchiment ou bleuissement des doigts, orteils, lobes des oreilles, extrémité du nez), les articulations, le système nerveux central, les reins, le foie, et la rate. Dans la cryoglobulinémie symptomatique, la principale prévention consiste à éviter l'exposition au froid.

Un autre symptôme de la MW est la maladie des agglutines froides. Les agglutines froides sont des anticorps (habituellement IgM) anti-érythrocytaires (globules rouges) qui adhèrent préférentiellement aux antigènes de surfaces des globules rouges aux températures inférieures à 37°C. Elles sont à l'origine de 30% des anémies hémolytiques auto-immunes, des acrocyanoses (bleuissement des mains et pieds), du syndrome de Raynaud (blanchissement des doigts et orteils) et de l'hémolyse (destruction des globules rouges) après exposition au froid. L'hémagglutination (agrégation des globules rouges) peut être nettement aperçue dans des échantillons sanguins avec agglutines froides. Le traitement comprend rituximab et fludarabine, généralement pendant trois mois, avec un taux de réponse de 70%. Il y a quelques rémissions complètes de durées supérieures à cinq ans.

L'une des conséquences les plus courantes de la MW est la neuropathie périphérique, caractérisée par des engourdissements, des fourmillements, ou des douleurs aux extrémités. Dans ce cas, l'IgM adhère aux composants des nerfs périphériques, comme la gaine de myéline, ou même directement aux cellules nerveuses.

L'amylose peut être une autre complication de la MW. Elle survient lorsque tout ou partie de la protéine monoclonale IgM, se dépose dans différents tissus et organes de l'organisme, en provoquant dommages et dysfonctionnements. Les symptômes dépendent des types de tissus ou d'organes affectés.

de la façon dont les différents traitements agissent, les médecins ne savent pas encore tout. En plaisantant à moitié, le Dr Mikhael a comparé les composants du sang aux trois types de vin : blanc, représentant les cellules du système immunitaire ; rouge, les globules qui constituent le système de livraison de l'oxygène ; et rosé pour les plaquettes, qui arrivent les premières lors d'une blessure et disent à l'organisme d'apporter tout ce qu'il faut pour faire un caillot. Tous ces composants sont générés dans la moelle osseuse.

Les globules blancs appelés lymphocytes B (cellules B) et les plasmocytes, sont d'une importance primordiale dans la MW. Ils représentent une faible proportion d'une moelle osseuse saine et ont pour fonction de produire des anticorps (ou immunoglobulines). Certaines cellules B rejoignent le système lymphatique et y mûrissent, certaines retournent dans la moelle osseuse. La MW concernant à la fois les lymphocytes et les plasmocytes, est pour cette raison appelée cancer lymphoplasmocytaire. Parce que c'est une maladie dont les composants sont à la fois lymphatiques et médullaires, elle a historiquement été traitée par un mélange de thérapies ciblant le lymphome (cancer du système lymphatique) et le myélome (cancer des cellules plasmocytaires dans la moelle osseuse).

Les premiers traitements appartenaient à quatre catégories : les agents alkylants, les analogues de nucléosides, les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de protéasome. Elles sont considérées comme les quatre piliers du traitement, chacune intervenant avec une stratégie différente pour attaquer les cellules cancéreuses.

**Les agents alkylants** furent découverts après la première guerre mondiale lorsqu'on réalisa que les soldats exposés au gaz moutarde avaient une déficience en cellules de la moelle osseuse, ainsi qu'une diminution de la rate et des ganglions lymphatiques. Chlorambucil, melphalan et cyclophosphamide sont les agents alkylants les plus communément utilisés pour traiter la MW. Pour qu'une tumeur (ou n'importe quel groupe de cellules) continue à vivre, les cellules doivent se diviser pour produire de nouvelles cellules. Commencer par dérouler l'ADN ou séparer ses brins est une étape essentielle de ce processus. Les agents alkylants empêchent la division de l'ADN, et les cellules ainsi traitées ne peuvent se diviser et se reproduire.

Les agents alkylants ont un taux de réponse d'environ 70% contre les cellules cancéreuses. Cependant, ils affectent aussi les cellules saines. C'est particulièrement vrai des cellules de l'organisme qui se divisent fréquemment. Par exemple, les cellules du tractus digestif sont susceptibles d'être attaquées, en provoquant des nausées et des diarrhées. Les agents alkylants attaquent aussi les cellules du cuir chevelu, ce qui peut conduire à la perte des cheveux. Les cellules qui tapissent la bouche peuvent être affectées par cette classe de médicaments, et provoquer des ulcères buccaux. Des cellules sanguines saines peuvent également être attaquées, ce qui peut amener des

---

## COMMENT AGIT LA CHIMIOThERAPIE (... DU MOINS, LE PENSONS NOUS !)

Joseph Mikhael, M.D., F.A.C.P.  
*Mayo Clinic, Scottsdale, AZDr.*

---



**Joseph Mikhael**  
*M.D., F.A.C.P.*

Mikhael débuta sa présentation en disant combien les patients étaient mieux informés qu'autrefois sur leur maladie et les options de traitement. Des patients mieux informés favorisent un niveau de communication plus élevé qui devrait conduire à de meilleurs choix de traitement et de meilleurs résultats. Cependant, il a aussi rappelé à l'assistance que, même si la communauté médicale a amélioré sa propre compréhension de la maladie et

saignements (déficit en plaquettes), des infections (déficit en globules blancs), ainsi que fatigue et faiblesse (déficit en globules rouges).

**Les analogues de nucléoside** affectent aussi la division cellulaire ; non pas en empêchant la division de l'ADN mais en « croisant » les brins séparés d'ADN avec des molécules partenaires « factices ». Celles-ci désactivent la duplication de l'ADN, en rendant impossible toute division ou croissance cellulaire ultérieure. Fludarabine, cladribine et clofarabine appartiennent à cette classe. Une baisse de la numération globulaire est fréquente à la suite du traitement, qui peut être très toxique pour les cellules souches, et peut rendre difficile leur collecte et leur conservation en vue d'une possible greffe ultérieure. La diminution des cellules souches peut aussi laisser les patients avec une diminution prolongée de leur numération globulaire et une susceptibilité durable aux infections. Pour ces différentes raisons, ces agents sont utilisés moins fréquemment que par le passé pour traiter la MW.

**Les anticorps monoclonaux** sont considérés comme l'un des grands succès de la prise en charge du cancer au cours des vingt dernières années. Le concept de ce type de traitement est de diriger le propre système immunitaire de la personne contre la tumeur. Lorsque notre propre système immunitaire détruit les cellules, cela tend à être plus facilement toléré que les chimiothérapies traditionnelles, et cela vise plus spécifiquement l'élimination des cellules cancéreuses, avec moins de dommage pour les cellules saines.

L'élément réactif majeur de cette classe de médicament est l'anticorps. Souvenez-vous que de nombreux anticorps sont créés par les plasmocytes dans une moelle osseuse normale pour lutter contre l'infection.. Leur structure et composition peut être déterminée ou conçue de nombreuses façons différentes, afin de devenir très spécifiques pour un type d'agent infectieux, par exemple une bactérie ou un virus. Dans le cas des anticorps monoclonaux, un côté de l'anticorps est conçu pour « s'accrocher » à la cellule cancéreuse alors que l'autre extrémité envoie un message au système immunitaire pour qu'il l'attaque.

Rituximab fut le premier dans la classe des anticorps monoclonaux (mono=un, par conséquent spécifique d'une cible), et il fut fabriqué pour cibler le marqueur CD20 sur les lymphocytes B. CD est l'abréviation de protéine « cluster de différenciation » et l'assignation d'un nombre pour chaque type de cluster fournit aux chercheurs un moyen commode de les classer. Presque toutes les cellules MW sont initialement CD20 positives. En conséquence cet agent est effectivement une « bombe intelligente », conçue pour affecter seulement les cellules CD20 positives et épargner les autres. Cet agent a révolutionné les traitements du lymphome et a été combiné et incorporé dans presque tous les protocoles de traitement. Cependant, il peut affecter d'autres cellules CD20 dans le

système immunitaire et conduire à des infections accrues. Il existe aussi une complication cérébrale rare, qui peut survenir avec l'emploi de rituximab (appelée leucoencéphalopathie multifocale progressive, elle peut se produire à l'occasion d'une réactivation virale). Une observation primaire associée à la MW est le « flare » d'IgM, une augmentation temporaire de la quantité d'IgM présente dans le sang après traitement. Lorsqu'il se produit, cet effet peut habituellement être traité avec succès.

**Les inhibiteurs de protéasome** sont l'une des nouvelles classes d'agents dans la thérapie du cancer. Le concept, basé sur les travaux d'un lauréat du Prix Nobel 2004, passa rapidement dans le domaine clinique dès 2005 ! Bortezomib (Velcade) est l'agent le plus important de cette classe pour la MW ; cependant, carfilzomib est un autre agent de la même classe couramment employé. Bortezomib fut initialement envisagé seulement pour le traitement du myélome, mais il a prouvé son efficacité pour de nombreux lymphomes, dont la MW.

Toutes les cellules ont des protéasomes qui contrôlent la façon dont opèrent les cellules. Les cellules normales sont programmées pour vivre un certain temps puis mourir. Les protéasomes sont un élément important de ce circuit programmé. Dans les cellules cancéreuses, les protéasomes se comportent d'une façon inhabituelle qui amène les cellules à se diviser ou mourir selon leur propre calendrier, plutôt qu'en suivant une programmation plus propre aux cellules normales. Les inhibiteurs de protéasomes sont conçus pour éviter le comportement anormal des protéasomes dans les cellules cancéreuses.

Le Dr Mikhael souligna que quatre nouveaux agents étaient en cours d'utilisation : inhibiteurs de mTOR (everolimus et autres), inhibiteurs d'AKT, inhibiteurs oraux de protéasome, et de nouveaux anticorps monoclonaux. Des progrès gigantesques ont été accomplis dans le domaine de la chimiothérapie. De nouvelles classes de médicaments ont amélioré les taux de réponse et les durées de survie globale. En combinant les chimio de la « vieille école » et de la « nouvelle école » de meilleurs résultats ont été obtenus, mais, selon le Dr Mikhael, d'autres progrès sont à venir... beaucoup d'autres !

---

## LES TRAITEMENTS ACTUELS DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Robert A. Kyle, M.D.  
*Mayo Clinic, Rochester, MN*

---



**Robert A. Kyle, M.D.**

Le Dr Kyle rappela aux participants qu'il n'existe pas de traitement de première ou seconde intention officiellement défini pour la MW, et que peu d'études prospectives randomisées ont été réalisées pour déterminer ce que pourraient être de telles thérapies. Les médicaments utilisés en traitement de première intention peuvent également l'être dans les cas de maladie réfractaire ou en

rechute. Le challenge est de pouvoir reconnaître dès le premier jour comment un patient va répondre au traitement, ce que nous ne sommes pas encore capables de faire.

Le Dr Kyle présenta les traitements les plus fréquemment utilisés par la *Mayo Clinic*.

Les patients ayant des symptômes modérés parmi un ou plusieurs des suivants – hémoglobine 10 à 11g/dL, plaquettes 100.000 à 200.000, neuropathie sévère d'origine IgM, anémie hémolytique liée à la MW – sont traités avec un cycle de 4 semaines de rituximab en agent unique.

Les patients présentant des symptômes plus prononcés parmi un ou plusieurs des suivants – hypertrophie des ganglions ou de la rate, hémoglobine inférieure à 10g/dL, plaquettes inférieures à 100.000, symptômes constitutionnels, (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes, fatigue), hyperviscosité symptomatique – peuvent être traités de deux façons légèrement différentes. Les patients avec hyperviscosité symptomatiques peuvent débuter par une plasmaphérèse avant d'entamer un traitement combinant dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide (DRC), alors que les patients sans hyperviscosité entameront directement le traitement DRC.

Le Dr Kyle souligna brièvement les avantages et inconvénients de l'emploi du rituximab. Rituximab est un anticorps monoclonal qui cible l'antigène CD20 à la surface des lymphocytes B, cellules MW incluses. Le taux de réponse au rituximab est de 30 à 60%. Environ la moitié des patients qui le reçoivent développent temporairement une augmentation (« flare ») d'IgM sérique. Cela ne

signifie pas que le traitement est en échec, et en fait, les réponses interviennent fréquemment avec 6 à 12 mois de retard. La durée de la réponse est également variable, allant de quelques mois à des années. L'emploi de rituximab associé à une chimiothérapie augmente généralement le taux de réponse global jusqu'à 60/90%.

La *Mayo Clinic* ne recommande pas la maintenance rituximab pour plusieurs raisons, qui comprennent les effets secondaires possibles et les inconvénients suivants :

- Neutropénie différée (baisse des neutrophiles)
- Anémie différée
- Doublement du risque d'infections
- Troubles pulmonaires interstitiels
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive (maladie neurologique provoquée par une réactivation virale)
- Activation d'une hépatite B ou C
- Pas de bénéfice prouvé de la survie globale
- Développement potentiel d'une résistance de la maladie
- Désagréments
- Coûts

Les thérapies combinées peuvent être envisagées en fonction ou non de leur toxicité à l'égard des cellules souches. C'est important pour les patients qui peuvent envisager un prélèvement conservatoire de leurs cellules souches, ou une greffe autologue, que la *Mayo Clinic* estime être une option de traitement insuffisamment utilisée dans les rechutes de la MW.

Les combinaisons non toxiques pour les cellules souches comprennent DRC (dexaméthasone *plus* rituximab *plus* cyclophosphamide) avec un taux de réponse globale rapporté de 83% ; BDR (bortezomib *plus* dexaméthasone *plus* rituximab) avec un taux de réponse globale rapporté de 96% ; et thalidomide *plus* rituximab *plus* dexaméthasone. Le traitement BDR avec bortezomib administré deux fois par semaine entraîne une neuropathie périphérique chez 69% des patients ; toutefois, un autre traitement avec bortezomib administré une fois par semaine avec rituximab donne un taux de réponse globale de 81%, mais avec moins de neuropathies. La thalidomide en combinaison est plus fréquemment utilisée en Europe qu'aux Etats-Unis.

Les traitements toxiques pour les cellules souches incluent fludarabine *plus* rituximab avec un taux de réponse globale rapporté de 95% ; FCR (fludarabine *plus* cyclophosphamide *plus* rituximab) avec un taux de réponse de 79% ; cladribine *plus* rituximab avec un taux de réponse de 90% ; et bendamustine *plus* rituximab avec un taux de réponse de 90%. Le Dr Kyle a noté que la plupart de ces traitements ont des effets secondaires tels que des neutropénies sévères (diminution des neutrophiles) et des thrombocytopénies (diminution des plaquettes). Les

traitements fludarabine et cladribine ont aussi un risque accru pour les patients traités de développer une myélodysplasie / leucémie myéloïde aigue ou une transformation en lymphome plus agressif comme le lymphome à grandes cellules B.

Chlorambucil est un traitement plus ancien, actif dans la MW avec des réponses d'environ 60/70%, mais qui agit plus lentement et présente un risque accru pour les patients de développer une myélodysplasie/leucémie myéloïde aigue.

Le Dr Kyle a énuméré plusieurs médicaments nouveaux qui sont disponibles ou le seront dans un futur proche. Ceux-ci comprennent everolimus (RAD001) avec un taux de réponse de 70%, perifosine avec un taux de réponse de 35%, alemtuzumab (Campath) avec un taux de réponse de 75%, et panabinostat avec un taux de réponse de 22%. Le Dr Kyle a précisé que alemtuzumab, quoique efficace, entraîne des cytopénies sévères (chute de l'ensemble des éléments figurés du sang : GR, GB, plaquettes), des éruptions cutanées et des infections.

Le rôle des greffes dans les rechutes de MW a également été commenté. Une étude européenne sur les greffes autologues de cellules souches a apporté les éléments suivants : après 5 années de suivi, le taux de survie sans rechute était de 40%, le taux de survie global était de 66%, et le taux de rechute de 52%. Le Dr Kyle souligna que les greffes allogéniques étaient rarement utilisées dans la MW.

Le Dr Kyle développa son exposé sur les taux de survie pour noter que certains des taux de survie globale pouvaient paraître décevants, mais que ces statistiques incorporent les décès provoqués par d'autres causes que la MW. La population MW est une population âgée, et le risque de décès d'une maladie cardiovasculaire et d'autres cancers peut devenir un facteur de risque encore plus important que celui lié à la MW quand nous avançons en âge.

Pour ceux qui pourraient être intéressés par une participation à un essai clinique, le Dr Kyle suggéra de consulter le site web des essais cliniques aux U.S.A.

Pour la France <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques>

## PROGRES DANS LES NOUVEAUX ANTICORPS ANTI-CD20

David G. Maloney, M.D., Ph.D  
Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA



David G. Maloney,  
M.D., Ph.D.

La présentation du Dr Maloney débuta avec un exposé sur les anticorps, la façon dont ils protègent l'organisme et ciblent les antigènes, qui sont les molécules sur un corps « étranger » pour l'attaque duquel un anticorps est programmé. Normalement, les cellules tumorales de notre organisme, ne sont pas des cibles pour les anticorps fabriqués par nos propres cellules B. Mais quelques uns des traitements les plus

efficaces du cancer emploient des anticorps particuliers, appelés des anticorps monoclonaux (*en anglais : monoclonal antibodies, MABs*, nt), conçus en laboratoire pour attaquer les tumeurs en se fixant eux-mêmes sur un certain antigène cible qui est exprimé sur la surface des cellules tumorales. L'un des plus réussis dans cette classe de traitements est rituximab, et l'antigène de surface ciblé par rituximab est appelé CD20.

Parmi les caractéristiques qui rendent l'antigène d'une cellule tumorale apte à devenir la cible d'un anticorps monoclonal figurent notamment les suivantes :

- Il est toujours présent sur la cellule tumorale
- Il est toujours identique, sans variation
- Il est indispensable à la survie de la cellule tumorale, qui ne peut vivre sans lui
- Il est exprimé sur toutes les cellules tumorales
- Il est absent sur les cellules non tumorales essentielles,
- Il ne disparaît pas, ne change pas, et n'est pas sécrété après que l'anticorps se soit fixé sur lui

CD20 est une cible antigène présente sur la surface des lymphocytes B. Il est exprimé sur la plupart des cellules B normales ou malignes et il est absent des cellules progénitrices précoces et des plasmocytes. Cela signifie qu'un anticorps de traitement contre l'antigène CD20 cible les cellules B matures normales et malignes, mais que les cellules souches et autres cellules progénitrices ne seront pas affectées et reproduiront de nouvelles cellules B normales. CD20 est très stable et ne disparaît pas, ne change pas, ne migre pas de la surface vers l'intérieur de la cellule. Les cellules tumorales provoquant la leucémie lymphoïde chronique (CLL) et plusieurs types de



lymphomes à cellules B exprimant aussi CD20, nous avons pu emprunter pour la MW les traitements développés pour ces cancers plus répandus.

Les anticorps monoclonaux comme rituximab sont conçus en laboratoire ; ils sont clonés à partir d'anticorps d'organismes vivants, fréquemment de souris. Ils peuvent être d'origine exclusivement humaine, exclusivement murine (souris), ou chimérique, c'est-à-dire partiellement humaine et partiellement murine. Le rituximab est chimérique, et les anticorps monoclonaux dits humanisés sont des chimériques spécialement modifiés. Certains patients réagissent au rituximab parce que leurs propres anticorps attaquent la partie murine de rituximab. Cette situation a en conséquence conduit à la création d'anticorps monoclonaux entièrement humanisés.

Le Dr Maloney a dit que les chercheurs ne comprennent pas totalement comment ces anticorps monoclonaux agissent. Un mécanisme possible est la cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps dépendante (*Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity*, ADCC). Dans ce mécanisme, l'autre extrémité de l'anticorps – la partie qui ne se fixe pas à l'antigène - adhère aux cellules NK (*natural killer*) du système immunitaire du patient, qui attaquent et détruisent les cellules tumorales. Un autre mécanisme est la cytotoxicité complément dépendante (*Complement Dependant Cytotoxicity*, CDC), dans lequel un système de protéines moléculaires appelé complément, qui est présent dans le sang, est activé par l'anticorps et crée des pores dans la membrane de la cellule tumorale, la tuant éventuellement. Un mécanisme peut-être meilleur et plus direct est le blocage du signal de croissance et d'apoptose (*Apoptosis and Growth Signal Blockade*), où l'anticorps lui-même, sans assistance du système immunitaire du patient, peut provoquer la fragmentation et la mort de la cellule. Des efforts sont en cours pour réaliser des anticorps qui aient cette troisième fonction.

A ce jour, rituximab a été le plus réussi des anticorps monoclonaux spécifiquement conçus pour une cible. Il est bien toléré, ce qui le rend particulièrement adapté pour les patients âgés. Il agit mieux sur les patients qui n'ont pas été traités auparavant de façon intensive et procure une réponse médiane d'environ deux ans et demi en monothérapie (traitement avec un seul agent) pour les patients MW, avec un protocole de quatre traitements hebdomadaires.

Certains patients peuvent bénéficier de thérapies étendues ou de thérapies de maintenance avec rituximab. La thérapie étendue comporte quatre traitements hebdomadaires initiaux avec rituximab, suivis par quatre traitements additionnels durant les semaines 12 à 16. Plusieurs protocoles de thérapies de maintenance ont été utilisés, mais aucun essai clinique randomisé n'a mesuré leur effet sur le taux de survie des patients MW. Il existe des études qui suggèrent que la thérapie de maintenance accroît le délai avant rechute ; cependant il existe aussi des effets indésirables, dont la diminution prolongée des

lymphocytes B, une baisse de l'IgG, la survenue d'infections. En conséquence, la décision d'une thérapie de maintenance devrait être prise avec prudence.

Le Dr Maloney a dit qu'il était probable que rituximab agisse via le mécanisme ADCC qui dépend de l'efficacité des cellules du système immunitaire du patient. Mais les patients varient et les systèmes immunitaires de certains agissent mieux que d'autres avec rituximab. Les recherches ont montré que le profil génétique de certains permet à leurs cellules *natural killer* de se fixer plus efficacement sur rituximab – ces individus ont des « récepteurs à haute affinité » - alors que les autres ont un profil génétique rendant la fixation moins efficace. Des recherches sont en cours pour modifier l'anticorps rituximab de façon à le rendre plus efficace chez les patients qui manquent de récepteurs à haute affinité.

Une autre caractéristique du traitement rituximab est le « flare » - ou pic élevé d'IgM se produisant chez certains patients – qui peut provoquer une augmentation de la viscosité sanguine, une neuropathie, ou des niveaux élevés de cryoglobulines après le début du traitement. Il existe maintenant quelques protocoles de traitements rituximab qui minimisent les effets secondaires du flare. Le flare est moins fréquent lorsque rituximab est utilisé en combinaison avec des agents chimiothérapeutiques.

Rituximab peut être combiné avec une chimiothérapie, et de nombreux agents différents ont été utilisés pour augmenter l'efficacité de rituximab ou de la chimiothérapie, utilisés seuls. La plupart des thérapies de la MW sont menées de cette façon, et les meilleurs taux de réponse et l'importance des rémissions ont été rapportés quand on utilise des thérapies combinées. Beaucoup d'efforts sont entrepris pour réaliser un « meilleur rituximab ». Parmi les candidats en cours d'essais cliniques figurent les suivants :

- Ofatumumab qui démontre une activité CDC plus grande à faible densité de CD20
- GA-101, un anticorps monoclonal de type II avec une ADCC supérieure et une activité létale directe sur les cellules tumorales
- Veltuzumab, un anticorps monoclonal humanisé ayant une activité similaire à rituximab
- Orelizumab, un anticorps monoclonal humanisé
- AME-133 qui adhère mieux aux cellules ayant une faible affinité réceptrice
- PRO131921, un anticorps monoclonal humanisé ayant une plus grande activité ADCC et une meilleure fixation sur les cellules à faible affinité réceptrice
- Ublituximab, un anticorps monoclonal chimérique ayant une meilleure activité ADCC

A ce jour la plupart d'entre eux n'ont pas reçu d'approbation de la FDA parce que, bien qu'étant efficaces, ils ne se sont pas montrés meilleurs que rituximab, le meilleur traitement actuel. Ils paraissent tous meilleurs que rituximab en laboratoire, mais les essais humains sont coûteux, et n'ont pas semblé assez

convaincants pour que les compagnies pharmaceutiques poursuivent activement une recherche d'approbation de la FDA au bénéfice de la plupart d'entre eux.

Il existe cependant deux anticorps monoclonaux anti-CD20 qui ont été approuvés, ou sont près de l'être, pour certains cancers des cellules B.

Ofatumumab, mentionné plus haut, se fixe sur un autre site de la molécule CD20 et a démontré de bons résultats dans des essais non randomisés. Il peut être utilisé si un patient est devenu réfractaire à un premier traitement rituximab. Il lyse puissamment les cellules B et se montre plus efficace que rituximab dans l'activité CDC. Il est également efficace contre les cellules tumorales à faible expression CD20, ce qui inclut les cellules de leucémie lymphoïde chronique ; il a démontré une activité dans la leucémie lymphoïde chronique et a reçu l'approbation de la FDA pour cette indication.

La plupart des anticorps monoclonaux décrits plus haut, dont rituximab, sont de Type I. Un nouvel anticorps mentionné précédemment, appelé GA-101, est de Type II. Les anticorps de Type II ont des capacités plus grandes de tuer les cellules tumorales. Au cours d'études cliniques le comparant à rituximab, GA-101 a démontré une capacité accrue de destruction cellulaire induite et une activité ADCC renforcée. Une étude de GA-101 chez des patients MW a rapporté des résultats similaires. GA-101 est en cours d'évaluation dans un programme étendu d'essais cliniques pour des cancers des cellules B, en particulier le lymphome folliculaire ; les résultats préliminaires montrent un taux de réponse globale meilleur que rituximab, mais sans amélioration du délai avant progression de la maladie.

Le Dr Maloney conclut son exposé avec les points suivants :

- Rituximab est un traitement standard et actif pour la MW en monothérapie, en thérapie étendue et en maintenance. Il est utilisé dans la plupart des traitements de première ligne avec des progrès dans l'importance de la réponse.

- Des progrès sont nécessaires. Très peu de patients obtiennent une rémission complète avec rituximab. On connaît peu les propriétés cinétiques des anticorps dans la MW, et il est probable qu'il reste des possibilités d'accroître les doses utilisées.

- De nouveaux anticorps (ofatumumab, GA-101) s'avèrent meilleurs en laboratoire, mais doivent être comparés à rituximab en situation clinique. Ils ont des effets ADCC et des capacités antitumorales directes améliorées, mais n'ont pas démontré être meilleurs sur le long terme en essais randomisés.

## GREFFE DE CELLULE SOUCHE ET MW

Rafat Abonour, M.D.

Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN

Présenté par Guy Sherwood, M.D., de la part du Dr Abonour



Guy Sherwood, M.D.

Les cellules souches hématopoïétiques sont les cellules qui produisent pratiquement toutes les cellules matures de la moelle osseuse. Elles portent le marqueur de surface CD34, sont capables de s'auto-reproduire et elles ont la capacité potentielle de se différencier dans toutes les sortes de cellules du sang. Ces caractéristiques des cellules souches hématopoïétiques ont conduit au développement de la greffe autologue (autogreffe) et de la greffe allogène.

Les greffes autologues présentent les caractéristiques suivantes :

- Elles utilisent les propres cellules souches du patient.
- Leur but est de "venir au secours " de la moelle osseuse après une chimiothérapie et/ou une irradiation qui sont mortelles pour la moelle.
- Elles sont bien tolérées avec un taux de mortalité faible (moins de 5 %).
- La prise du greffon (production des nouvelles cellules sanguines), a lieu dans les 10 à 14 jours qui suivent la greffe.

Les greffes allogènes diffèrent par plusieurs aspects importants :

- Elles utilisent les cellules souches d'un donneur (Ce peut être un parent, un donneur non-apparenté ou les cellules souches provenant de sang de cordon ombilical).
- La greffe peut être, par nature myéloablatrice ou non-myéloablatrice (explication plus avant).

Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être collectées dans le sang périphérique après qu'on les ait mobilisées de la moelle osseuse vers le sang circulant, avec une chimiothérapie ou des facteurs de croissance. Les cellules souches prélevées de cette façon ont tendance à greffer plus rapidement et sont collectées de façon plus efficace. Une autre alternative pour le recueil des cellules souches consiste à les prélever directement dans la moelle osseuse elle-même, bien qu'on n'utilise plus généralement

ce moyen sauf dans le cas où la collecte des cellules souches par la voie périphérique s'avère impossible et dans le cas des greffes pédiatriques. Les cellules souches peuvent aussi être obtenues à partir du sang de cordon ombilical, bien que cette méthode de recueil soit utilisée plus souvent chez les enfants que chez les adultes.

La greffe autologue classique relève d'une procédure complexe. Le patient doit d'abord subir une série complète d'examens physiques ainsi qu'une analyse de ses antécédents, un bilan des maladies infectieuses, des tests de fonction pulmonaire, un ECG, une radio pulmonaire, un test de clearance de la créatinine, et une échocardiographie. Ces examens sont nécessaires afin d'avoir une certitude raisonnable que le patient sera capable de supporter les rigueurs de la greffe. Une fois que la greffe est approuvée, les cellules souches du patient sont mobilisées dans le sang périphérique et recueillies par apherèse. À ce stade, les cellules souches sont congelées dans un conservateur cryogénique spécial appelé DMSO (*diméthyl sulfoxyd*, nt) et peuvent être stockées de cette façon pendant de nombreuses années. Certains patients peuvent choisir d'effectuer seulement le recueil des cellules souches pour une utilisation future, ou ils peuvent continuer directement le processus de greffe. Une fois que les cellules souches ont été recueillies dans les conditions requises, on donne au patient un régime de conditionnement, c'est-à-dire une chimiothérapie à haute dose et spécifique à la maladie. Après le régime de conditionnement, toutes les cellules sanguines diminueront jusqu'à ce que pratiquement toute la moelle osseuse soit supprimée. Pendant et après cette période, le patient reçoit des soins de soutien sous la forme d'anti-douleurs et anti-nauséux, une prophylaxie antimycotique, antibactérienne et anti-virale et il sera sous contrôle rapproché pour la détection d'infection ou d'autres effets secondaires. Dans un délai d'environ une semaine, le patient reçoit effectivement la greffe de ses cellules souches sous la forme d'une perfusion lente. Pendant ce temps, la ou le patient est observé de près pour détecter un quelconque effet secondaire dû au conservateur DMSO. La prise de greffe (production des nouvelles cellules du sang) commence d'habitude 10-14 jours après la greffe. Le suivi à long terme est nécessaire pour réduire au minimum n'importe quelles complications de la procédure. Les effets secondaires les plus courants qui surviennent pendant le processus de greffe comprennent : fatigue, nausée/vomissements/diarrhée, mucite (plaies de la bouche), myélosuppression (suppression de la moelle osseuse) et toxicité pour certains organes : coeur, foie, poumons et reins.

Étant donné qu'une greffe peut être une procédure très dure, pourquoi un patient MW l'envisagerait-il ? La raison principale est qu'elle peut prolonger le temps de rémission avant une nouvelle progression de la maladie. Beaucoup d'études sur le myélome multiple et les lymphomes non-Hodgkiniens ont corroboré ce résultat. Le Dr Sherwood a relaté son expérience personnelle de greffe autologue en

2006. Avant cela, il avait reçu de multiples traitements après son diagnostic; il avait une bonne réponse à chaque traitement mais il rechutait rapidement. Sa greffe lui a permis de quitter le traitement de type " montagnes russes" et il profite d'une meilleure qualité de la vie depuis plusieurs années.

La procédure pour une greffe allogénique ressemble beaucoup à celle de la greffe autologue, sauf qu'un bilan de santé est également exigé pour le donneur de cellules souches, bilan qui comporte un typage HLA, pour voir comment ses cellules souche seront compatibles avec celles du receveur. Meilleure est la compatibilité, plus faible sera le risque d'une complication appelée : *graft versus host disease* (GVHD) ou « maladie du greffon contre l'hôte », dans laquelle les cellules du donneur considèrent les cellules du receveur comme étrangères et commencent à attaquer différents tissus et organes du receveur, causant potentiellement de sérieux problèmes qui peuvent être aigus ou chroniques. L'utilisation de sang de cordon ombilical comme source de cellules souches de donneur permet d'accepter une moindre compatibilité entre donneur et receveur sans risque plus important de GVHD. Le don du sang de cordon ombilical n'est pas fréquemment utilisé chez les adultes, sauf quand on ne parvient pas à trouver un donneur, apparenté ou non, avec une bonne compatibilité.

Comme mentionné ci-dessus, il existe deux types de greffes allogéniques : myéloablative et non-myéloablative. Les greffes myéloablatives utilisent une chimiothérapie à haute dose et / ou une irradiation qui supprime la moelle osseuse du receveur, tandis que la greffe non-myéloablative utilise des doses plus faibles de chimiothérapie et/ou d'irradiation qui ne supprime pas totalement le système immunitaire du destinataire, mais seulement de façon suffisante pour permettre aux cellules du donneur de s'installer et de prendre le contrôle.

Un avantage de la greffe allogénique est un effet appelé « greffon contre maladie ». Dans ce cas, les cellules du donneur, particulièrement les cellules-T et les cellules tueuses naturelles, détruiront n'importe quelles cellules tumorales résiduelles chez le receveur. Sur ce point, l'effet « greffon contre maladie » offre probablement le meilleur espoir de " remède" pour la MW.

Le Dr Sherwood a averti que des survivants à long terme de greffe peuvent continuer à avoir des risques secondaires associés à ce processus - ceux-ci peuvent inclure un taux plus élevé de nouvelles formations cancéreuses et des complications cardiaques. Il aussi exprimé une mise en garde pour que les patients qui sont candidats à la greffe autologue ou au recueil de cellules souches évitent un traitement antérieur avec des agents qui pourraient s'opposer au recueil des cellules souches. Ces agents incluent la plupart des alkylants (à l'exception de cyclophosphamide) et les analogues de nucléoside.

# NOUVEAUX TRAITEMENTS DU LYMPHOME INDOLENT

Ranjana Advani, M.D.  
Stanford University Medical Center, CA



Ranjana Advani, M.D.

Il existe plusieurs thérapies émergentes du lymphome indolent (à évolution lente) qui présentent un potentiel pour le traitement de la MW. Le Dr Advani les a regroupées par classes, en fonction de leur mode d'action, et décrit plusieurs des plus prometteuses dans chaque classe.

**Agents anticorps conjugués (ADCs)**, (de l'anglais *Antibody Drug Conjugates*, nt)

Ce sont des anticorps monoclonaux auxquels un puissant agent cytotoxique (qui tue les cellules) est conjugué ou attaché. Il en résulte une meilleure précision de la délivrance de cet agent par le recours aux antigènes spécifiques existant sur la surface de la cellule cancéreuse. Ils ont des avantages car ils réduisent l'exposition des tissus sains aux agents cytotoxiques et permettent ainsi d'augmenter les doses utilisées.

Les deux cibles d'anticorps monoclonaux visant les lymphocytes B actuellement en cours d'essais cliniques par ADCs sont CD22 et CD79b. Les deux sont exprimées dans 90% des lymphomes non-Hodgkiniens et sont insérées, introduites dans la cellule après fixation à l'anticorps. Cela signifie que l'agent cytotoxique attaché à l'anticorps est également introduit à l'intérieur de la cellule, procurant ainsi un mécanisme mieux ciblé et plus efficace pour tuer la cellule.

L'un des produits cytotoxiques utilisés avec les anticorps CD22 et CD79b lors des essais cliniques est appelé MMAE. Il paraît bien toléré chez la plupart des patients, bien qu'il provoque environ 15% de neuropathies périphériques. Il semble cliniquement actif dans le lymphome folliculaire et le lymphome diffus à grandes cellules B. Il n'a pas encore été essayé dans la MW.

Calicheamicin est un autre agent cytotoxique qui peut être attaché à l'anticorps monoclonal CD22. Cet agent a donné un taux de réponse de 68% dans le lymphome indolent, et sa principale toxicité est de causer une diminution des plaquettes et des globules blancs. En ajoutant rituximab à cet ADC particulier, les résultats ont apporté de nombreuses réponses complètes (absence de marqueurs de

la maladie) chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire.

## Agents ciblant les voies de survie intracellulaires

Ces types d'agents interrompent la machinerie interne des cellules tumorales qui les maintient en vie. Les plus importants sont les inhibiteurs de BCL-2, de NF kappaB et de HDAC (histone déacétylase).

L'inhibiteur de BCL-2 actuellement en cours d'essais est appelé ABT-199. Il est raisonnablement bien toléré, et dans l'essai clinique qui incluait plusieurs types de lymphomes indolents, le patient MW enrôlé a obtenu une réponse partielle.

Les agents ciblant la voie NF kappaB incluent les inhibiteurs de protéasome. Beaucoup d'entre nous connaissent déjà bortezomib (Velcade), et l'agent le plus récent de la même classe est carfilzomib. En combinant carfilzomib, rituximab et dexaméthazone (thérapie CaRD) un taux de réponse globale de 80% a été obtenu chez des patients MW avec des neuropathies minimales.

L'inhibiteur HDAC qui a été essayé chez les patients MW est panobinostat. C'est un agent cliniquement actif mais il provoqué des baisses du nombre des plaquettes et des globules blancs.

## Agents ciblant le récepteur du lymphocyte B et sa voie de signalisation

Le récepteur du lymphocyte B est crucial pour la maturation et la survie du lymphocyte B normal. Sa signalisation est complexe - le Dr Advani l'a décrite comme une « toile d'araignée » avec de nombreuses interconnexions - et elle inclut plusieurs cibles potentielles en aval, parmi lesquelles BTK, PI3 kinase, mTor, et Akt.

L'inhibiteur de BTK ibrutinib est probablement le développement actuellement le plus prometteur pour la MW, suivant de près la découverte de la mutation MYD88 L265P chez la plupart des patients. BTK (Bruton's tyrosine kinase) fut découvert par un pédiatre du nom de Bruton, dans le district de Washington. Comme l'a rappelé le Dr Advani, la mutation MYD88 L265P induit l'activité de BTK, ce qui fait d'ibrutinib un choix de traitement particulièrement intéressant pour ceux qui possèdent la mutation. Le Dr Advani a participé à un récent essai de Phase I d'ibrutinib, qui a abouti à un taux de réponse globale de 85%. Les toxicités les plus fréquentes, la plupart modérées, furent des diarrhées, de la fatigue, et des nausées. Le Dr Advani a communiqué les résultats préliminaires d'un essai multicentrique Phase II d'ibrutinib avec 35 patients MW en rechute ou réfractaires (*note de l'éditeur : ces résultats viennent juste d'être annoncés lors de la Conférence Internationale sur le Lymphome malin, à Lugano, en Suisse*). Dans cet essai, trois comprimés par jour étaient pris durant six cycles mensuels. Le délai médian avant la première réponse fut de deux cycles, et les

effets secondaires furent des thrombocytopenies (baisse des plaquettes), des neutropénies (baisse des neutrophiles), et des saignements de nez. Des réponses significatives furent obtenues chez environ 57% des patients. Des patients supplémentaires ont maintenant été enrôlés dans cette étude.

Le Dr Advani évoqua une anecdote intéressante concernant l'un des patients dans l'étude ibrutinib de Phase II, qui prenait des suppléments en huile de poisson, et avait des saignements de nez. Lorsque le Dr Advani s'informa sur l'huile de poisson, elle découvrit que sa consommation pouvait avoir un effet secondaire sur la fonction plaquettaire; en conséquence, le patient cessa de consommer ce supplément et ses saignements de nez cessèrent. Le Dr Advani utilisa cette anecdote pour rappeler que les effets secondaires ne se produisent pas toujours à cause du traitement, et qu'il est important que les patients indiquent à leurs médecins tous les suppléments et autres médicaments qu'ils prennent.

GS-1101 (aussi dénommé idelalisib et CAL-101) est un inhibiteur oral de PI3 kinase qui a été utilisé pour les patients atteints de lymphomes non-Hodgkiniens et de leucémie lymphoïde chronique. Il entraîne plus de toxicités hématologiques qu'ibrutinib, ainsi que des pneumonies et un dérèglement des fonctions hépatiques.

Everolimus (RAD001) inhibe la partie mTor de la voie de signalisation. Cet agent a obtenu un taux de réponse globale de 72% chez les patients MW. Les toxicités induites sont myélosuppression (destruction de la moelle osseuse) et pneumonies.

Pérfosine, qui cible Akt, a un taux de réponse globale de 35% dans la MW.

Le Dr Advani fit un résumé en disant que beaucoup d'agents « excitants » sont disponibles, mais que le challenge est d'en développer des combinaisons rationnelles, ainsi qu'avec d'autres médicaments, dans le but d'individualiser les traitements. Dans ce but, il est important pour les patients de rejoindre des essais cliniques et d'accroître le potentiel de découverte d'un moyen de guérir.

## MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM ET ONCOLOGIE INTEGRATIVE

Mary L. Hardy, M.D.

*Simms/Mann-UCLA Center for Integrative Oncology, Los Angeles, CA*



*Mary L. Hardy, M.D.*

Le Dr Hardy a défini l'oncologie intégrative comme le maintien du maximum de bien être à tout moment du parcours avec le cancer, en facilitant le traitement et le processus de guérison par l'emploi intégré d'options thérapeutiques complémentaires. Le Dr Hardy conçoit les soins du cancer comme un continuum qui commence avec la prévention et la réduction des risques, puis, le recours à des examens et des

outils diagnostiques appropriés. Finalement, si un cancer est décelé, il est important de choisir le bon niveau de traitement et de suivi durant la période de récupération. Le Dr Hardy envisage son travail comme un soutien à tous ces niveaux de soins au moyen d'une sélection de régimes alimentaires, d'exercices et de suppléments appropriés. Ces prises en charge concernent le patient et l'aidant, souvent oublié.

Nous entendons durant toute notre vie des avis sur l'alimentation, l'exercice, et de « miraculeux » suppléments. Le Dr Hardy estime que le problème, particulièrement pour ceux qui souffrent d'un cancer, est que nous sommes bombardés de trop d'offres et de choix à faire. Certains d'entre eux, particulièrement ceux trouvés sur Internet, peuvent être douteux, biaisés, inappropriés et conçus pour exploiter le désespoir. Elle a exhorté chacun à trouver un conseiller compétent lors du choix d'un programme d'actions. Cela peut concerner des amis et des familiers, qui offriront des avis bien informés, mais aussi des experts fiables comme votre médecin, votre pharmacien ou un spécialiste en médecine alternative complémentaire (MAC) qui soit aussi informé en médecine conventionnelle.

Enfin, les patients doivent considérer les risques, les bénéfiques et les coûts, à la fois en termes d'argent et en répercussions de la MAC sur la vie quotidienne. Les cibles les plus fréquentes de la MAC sont les effets secondaires des traitements, les symptômes de la ménopause, la fatigue, l'amaigrissement, l'insomnie, la neuropathie, les « maux et douleurs », et les troubles de l'humeur. Les

thérapies les plus fréquemment utilisées comprennent l'alimentation, les compléments alimentaires, les herbes médicinales, l'exercice, le yoga, les techniques de relaxation, le soutien psychologique et l'acupuncture.

Le Dr Hardy aborda le sujet de l'exercice physique. D'abord et avant tout, elle souligna qu'un diagnostic de cancer ne doit pas être considéré comme un prétexte à éviter l'exercice. A un certain niveau, l'exercice est bénéfique pour presque tout le monde. Les exercices aérobies sont bons pour la santé cardiaque et pour combattre le sentiment de fatigue ou de dépression. Le yoga et le thaï chi sont aussi de bons exercices contre la fatigue et la dépression. Les exercices de force et de résistance sont habituellement utilisés pour la santé osseuse mais constituent également une aide pour préserver la musculature. Pour tout programme d'exercices il est important de se fixer un objectif raisonnable, de démarrer lentement et de pratiquer en sécurité. Trouver un entraîneur ou un partenaire d'entraînement peut grandement aider au développement et au respect d'un programme d'exercices approprié au patient.

Le choix d'une alimentation optimale sera probablement centré sur la prévention de l'inflammation. Ceci inclut les hydrates de carbone complexes (légumes et fruits) avec des indexes glycémiques faibles, équilibrés avec une saine portion de « bonnes » protéines (poissons d'eau froides et haricots), et de « bonnes » graisses d'origine végétale. Les graisses saturées, généralement d'origine animale, devraient être évitées comme les protéines animales, surtout celles des viandes rouges. Les aliments sucrés devraient être évités car ils obligent votre organisme à produire de l'insuline, qui est connue pour favoriser la croissance de nombreux types de cellules cancéreuses. Le total des calories absorbées devrait aussi être limité pour éviter la croissance de tissus adipeux en excès, qui ont pour effet d'encourager la production d'insuline. La consommation excessive d'alcool devrait également être évitée parce que son assimilation est difficile pour l'organisme.

Le Dr Hardy a publié en 2008 un article qui regroupe nombre de compléments pouvant réduire significativement les symptômes durant un traitement du cancer, avec apparemment peu ou pas d'interférence. (*Hematology Oncology Clin NA*, 2008, 581- 617). Ceux mentionnés comprennent le gingembre pour les nausées ; l'huile de poisson pour l'amaigrissement et l'atrophie musculaire liés au cancer ; la glutamine pour les neuropathies et les plaies de la bouche ; la mélatonine pour la neurotoxicité, les troubles médullaires, et l'insomnie ; les champignons médicinaux pour l'amélioration générale de la qualité de vie ; la crème homéopathique au souci (*calendula*) pour les troubles cutanés associés aux rayons X ; les végétaux riches en flavonoïdes pour les oedèmes lymphatiques ; l'actée à grappes noires (*black cohosh*) pour le syndrome

de la ménopause ; et la carnitine pour la fatigue liée à la chimiothérapie et aux rayons X.

Le Dr Hardy a mis l'accent sur l'huile de poisson, la vitamine D et le curcumin comme compléments éventuels à envisager au quotidien. L'huile de poisson contient des composants anti-inflammatoires, la vitamine D accroît la différenciation cellulaire et l'apoptose (mort cellulaire) en réduisant la prolifération des cellules malignes et l'angiogenèse (*développement de nouveaux vaisseaux sanguins alimentant la tumeur*, nt). Elle constitue également une aide pour renforcer le système immunitaire. Beaucoup d'individus sont déficients en vitamine D, une molécule fabriquée par notre organisme lorsqu'il est exposé aux rayons ultra violets. Les rayons ultraviolets sont évités en raison de leur relation avec le cancer de la peau, aussi une supplémentation est-elle généralement nécessaire pour disposer de la quantité de vitamine D appropriée. Le curcuma présente beaucoup d'avantages, il aide à inhiber la carcinogenèse, réduit les protéines urinaires, la bêta-2 microglobuline et la créatine et aide également à prévenir l'aplasie médullaire. Le Dr Hardy pense que le curcuma pourrait être un supplément d'importance, en particulier pour ceux qui ont des formes indolentes de la MW.

Lors du choix des compléments alimentaires, il existe des dangers potentiels auxquels les patients et les soignants doivent être attentifs. C'est le cas des suppléments trop bons pour être vrais. Attention aux suppléments qui promettent de trop bons résultats, comportent des ingrédients ou des formules secrètes, ou qui sont très coûteux, surtout si le vendeur n'accepte pas de discuter de son produit avec le corps médical, ne fournit que des preuves anecdotiques, nie la possibilité de réactions nocives, ou est très critique ou méprisant envers la médecine traditionnelle ou le système médical. Les produits inefficaces ou même toxiques mentionnés par le Dr Hardy comprenaient notamment : laetrile, amygdaline et Vitamines B17, ainsi qu'un glucoside cyanogénique extrait des fruits d'arbres du genre *Prunus*. (*ces produits ont connu une grande vogue aux USA dans les années 70 comme anticancéreux, jusqu'à ce que des essais montrent leur inefficacité et une certaine toxicité due aux composés cyanogéniques provenant des noyaux de fruits utilisés dans leur fabrication*, nt).

Le Dr Hardy a mis en garde sur le fait que « naturel » ne signifie pas toujours « sans danger ». L'utilisation des termes « standardisé », « vérifié » ou « certifié » dans la publicité ne garantit pas la qualité du produit. Il peut exister un étiquetage erroné ou trompeur et qu'un supplément ne contienne pas la bonne espèce de plante, ou contienne une quantité supérieure ou inférieure à celle indiquée, ou soit contaminé par d'autres herbes, des pesticides, ou des métaux. Le supplément peut contenir des ingrédients non indiqués. Aussi, choisir le supplément approprié implique de sélectionner des produits de qualité,

provenant de sources dignes de confiance, et pris avec le plein accord de votre équipe médicale conventionnelle.

Alors que la plupart des suppléments approuvés en MAC et pris correctement sont sans danger, le Dr Hardy a mis en lumière le cas d'un extrait de thé vert, l'EGCG, comme exemple de l'un de ceux dont on a récemment découvert qu'il interférait avec bortezomib (Velcade), un médicament très utilisé pour le traitement du myélome et de la MW. Ceci souligne l'importance d'informer votre oncologue de la prise de tout supplément, même habituellement considéré comme sans danger et bénéfique.

En résumant, le Dr Hardy a mis l'accent sur le fait qu'en choisissant une médecine alternative complémentaire, nous devons nous fixer un objectif raisonnable, en discuter les options avec notre oncologue et d'autres professionnels qualifiés, évaluer les risques autant que les bénéfices, intégrer les thérapies naturelles dans nos soins conventionnels, trouver des produits de très bonne qualité et les utiliser à dose correcte, contrôler leur efficacité et leur sécurité, sans perdre de vue le cadre général du projet de guérison. Le Dr Hardy a encouragé ceux qui désireraient en apprendre plus et découvrir la MAC en général, à visiter son site web : [www.drmaryhardy.com](http://www.drmaryhardy.com)

---

## COMMENT LES CELLULES MW COMMUNIQUENT ENTRE ELLES LE LANGAGE DES CYTOKINES

Stephen M. Ansell, M.D., Ph.D.  
*Mayo Clinic, Rochester, MN*

---



**Stephen M. Ansell,  
M.D., Ph.D**

Un réseau de voies de signalisation est associé au développement des lymphocytes B (ou cellules B), qui, isolés, n'existent pas, mais vivent à proximité d'autres cellules. Ces cellules se parlent dans le langage des cytokines. Les cytokines sont de petites protéines de signalisation qui permettent aux cellules de communiquer en agissant comme des messagers. Elles sont secrétées en réponse à des stimulations, et jouent un rôle dans beaucoup de réponses cellulaires, y compris la production d'immunoglobulines (anticorps). Elles affectent souvent l'action d'autres cytokines. Elles peuvent agir localement et se lier à des récepteurs sur les cellules MW, ou sur d'autres cellules du

proche microenvironnement, ou sur des sites distants en voyageant dans le flot sanguin.

A l'intérieur de la moelle osseuse, là où résident les lymphocytes B de la MW, chaque cellule parle à toutes les autres au moyen de ce réseau de signalisation. Dans la MW, ces conversations deviennent des « commérages », et certains modes normaux de signalisation peuvent se trouver déformés.

### La tâche des lymphocytes B

Les lymphocytes B normaux agissent en réponse à des signaux de leur environnement pour accomplir une tâche spécifique : la transformation en plasmocytes qui produisent une grande variété d'immunoglobulines, capables de se lier à beaucoup d'antigènes étrangers, y compris des virus et des composants de bactéries. Lorsqu'elle reçoit des signaux de son environnement, la cellule B entreprend des modifications structurales qui aboutissent à sa transformation de lymphocyte B en plasmocyte. Dans l'examen au microscope d'un frottis coloré, le noyau d'une cellule B mature au repos occupe la majeure partie de la cellule, et le cytoplasme est bleu pâle. Par contre, les plasmocytes ont un petit noyau, dense, excentré, et un cytoplasme abondant bleu foncé. La couleur bleue foncée du cytoplasme est due à la présence de nombreux ribosomes contenant l'ARN, le composant clé du dispositif qui fabrique les protéines et donc produit les immunoglobulines.

Dans les cellules malignes de MW, la tâche est fondamentalement identique, mais beaucoup plus spécifique : toutes les cellules B malignes productrices d'immunoglobulines sécrètent d'innombrables copies identiques du même anticorps (appelé monoclonal parce qu'il est produit à partir d'un seul clone de cellule MW). Il existe deux voies par lesquelles les cellules B répondent à la rencontre d'antigènes étrangers : la voie de signalisation du récepteur du lymphocyte B, et la voie de signalisation Toll-like receptor (TLR).

### La voie de signalisation du récepteur du lymphocyte B

Lorsque cette voie est activée, une cellule B au repos rencontre une protéine antigène étrangère (par exemple un virus de la grippe) qu'elle reconnaît par le récepteur de surface (BCR). La cellule B assimile et traite l'antigène de façon qu'un de ses fragments se combine avec une molécule du système HLA (Human Leucocyte Antigen, (*antigènes des leucocytes humains*, nt) de classe II à l'intérieur du cytoplasme. Le complexe antigène/HLA résultant est ensuite présenté à la surface de la cellule B, où il entre en contact avec un lymphocyte T auxiliaire (en anglais *T helper*, nt). Si le récepteur de surface du lymphocyte T reconnaît le complexe antigène/HLA, il secrète des cytokines qui vont activer la cellule B. Une cellule B activée entreprend une prolifération clonale (c'est-à-dire que toutes ses filles sont identiques), et une partie de sa progéniture évolue en plasmocytes producteurs d'anticorps. Les plasmocytes à longue vie sont produits via la voie lente de signalisation BCR. Les plasmocytes à vie

courte, qui secrètent majoritairement des IgM, sont générés par la voie de signalisation rapide TLR. (voir ci-après).

### **La voie de signalisation Toll-Like Receptor (TLR)**

Une autre voie de signalisation par laquelle les cellules B répondent aux antigènes étrangers est via le Toll-Like Receptor (TLR), appelée aussi la voie « quick and dirty » (*littéralement* : « rapide et sale », nt) pour signifier que ces anticorps (essentiellement des IgM) sont fabriqués plus rapidement mais n'ont pas la spécificité de ceux issus de la voie BCR. Les anticorps produits par cette voie ont de plus faible affinité pour leurs antigènes et sont généralement moins efficaces que ceux générés par la voie BCR. Une composante clé de cette voie est la protéine MYD88, produite par le gène MYD88 (voir ci-dessous). La voie TLR ne répond pas à tous les types d'antigènes ; au lieu de cela, elle répond à des molécules qui sont communes à différents organismes pathogènes. L'activation des cellules B par cette voie est suivie par une différenciation en plasmocytes à vie courte qui produisent principalement des anticorps IgM. Le contact avec une cellule T n'est pas nécessaire. Cette réponse moins spécifique réalise une défense précoce contre les infections par des organismes pathogènes jusqu'à ce que la voie BCR lymphocyte T-dépendante ait eu le temps de développer et produire ses anticorps.

### **Le résultat final de la différenciation des cellules B en plasmocytes**

Différents types d'immunoglobulines (Ig) sont produits et secrétés : principalement des IgG dans la voie BCR et IgM dans la voie TLR. L'IgA est trouvée en association avec les membranes muqueuses et dans l'intestin, où les IgD et IgE sont associées aux réponses allergiques. Les molécules basiques d'immunoglobulines ont une forme en Y et se composent de deux longues chaînes lourdes, chacune d'un type spécifique pour la classe particulière d'immunoglobuline, attachées à deux chaînes légères plus courtes situées dans les branches du Y. Les sites de fixation des antigènes sont situés aux extrémités de ces deux bras.

- L'IgG, immunoglobuline prédominante dans les circonstances normales, est un monomère (constituée d'une copie) de la structure en Y mentionnée ci-dessus.
- L'IgA, la seconde des immunoglobulines les plus courantes, est un dimère (constituée de deux copies associées)
- L'IgM, qui, en temps normal, vient ensuite, est un pentamère (constituée de cinq copies) de structures de base, associées en rond, avec tous les bras en Y pointant vers l'extérieur.
- Les IgD et IgE sont des monomères présents en très faibles quantités.

### **Qu'est-ce qui se passe mal dans la MW ?**

L'excès de protéine monoclonale IgM entraîne une hyperviscosité sanguine et parfois des neuropathies. Normalement, la production d'anticorps est bien contrôlée. Dans la MW la production d'IgM est faiblement contrôlée, et il en résulte un niveau très élevé d'IgM sanguine. La grande dimension de la molécule d'IgM contribue au symptôme d'hyperviscosité associé à la MW.

### **Le lymphome lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse**

est caractérisé par un éventail de cellules allant des petits lymphocytes B aux plasmocytes. Dans des conditions normales, la prolifération des lymphocytes B est bien contrôlée. Les cellules B activées, les plasmocytes et les anticorps qu'ils produisent, sont relativement abondants immédiatement après une infection, puis retournent au niveau normal de repos après quelques semaines. Cependant, dans la MW, les cellules continuent de proliférer et de produire l'IgM. Cette expansion cellulaire se produit dans la moelle osseuse, souvent accompagnée d'une anémie parce que les cellules produisant les globules rouges sont dans un environnement encombré. Elle se produit aussi parfois hors de la moelle osseuse (expansion extra médullaire), ce qui peut causer une augmentation du volume de la rate et des ganglions lymphatiques.

### **Les cytokines sont élevées dans la MW**

Les cytokines sont produites par les cellules MW, les lymphocytes B normaux, les lymphocytes T (cellules T), les macrophages, les cellules endothéliales (qui tapissent les vaisseaux sanguins) et les cellules stromales (cellules du tissu conjonctif de l'environnement des cellules B). Dans la MW, il y a excès de communications entre cytokines (« commérages » ou « bavardages »), et des différences substantielles dans les niveaux sanguins de cytokines entre patients MW et individus sains. Certaines sont augmentées, d'autres diminuées. On dit qu'il y a dérégulation de leur production. Les cytokines suivantes sont importantes dans la MW :

**BLyS (BAFF)** est essentielle pour maintenir les lymphocytes B à un niveau normal et pour la production d'immunoglobuline. Une insuffisance se traduit par un manque de lymphocytes B et un niveau faible d'immunoglobulines. Dans la MW, BLyS est produit par les cellules MW et par d'autres cellules de leur environnement, sous leur influence. Dans le sang des patients MW, les niveaux de BLyS sont augmentés en regard des valeurs normales. Elle collabore avec d'autres cytokines, notamment IL-6 et IL-21, pour accroître la production d'IgM dans les cellules MW.

**IL-6** est surexprimée dans la MW. C'est une cytokine inflammatoire qui provoque prolifération et différenciation des lymphocytes B et qui stimule la prolifération des lymphocytes T. Lorsque des cellules MW de patients sont traitées expérimentalement avec des doses croissantes d'IL-6, cela provoque un



accroissement de la production d'IgM. Plus le patient produit d'IL-6, plus la production d'IgM augmente. IL-6 est contrôlée par une cytokine différente CCL5 (aussi dénommée RANTES).

**IL-21** est surexprimée dans la MW. Elle collabore avec BlyS et IL-6 dans la production d'IgM. IL-21 est fabriquée par les cellules T et les cellules *natural killer*. Elle favorise la différenciation et la prolifération des plasmocytes, empêche la mort des cellules MW (apoptose) et contrôle la production d'IL-6. Pour transformer une cellule B en plasmocyte, plusieurs gènes doivent être activés, et IL-21 dirige l'activation de ces gènes. Lorsque des cellules MW sont traitées avec IL-21, il y a un accroissement de production de différentes autres cytokines, dont IL-6 et IL-10. Il existe une boucle de rétroaction dans laquelle une cytokine en stimule une autre, qui ensuite à son tour stimule la première, participant au « bavardage » évoqué plus haut.

**CCL5 (RANTES)** contrôle IL-6 dans la MW. Parmi toutes les cytokines que le Dr Ansell a étudiées dans la MW, CCL5 est présente au niveau le plus élevé. Elle est produite par les cellules MW et stimule les cellules stromales, influençant ainsi le microenvironnement des cellules MW dans la moelle osseuse. Les signaux CCL5 sont transmis via la protéine intracellulaire GLI2. CCL5 stimule la production d'IL-6 par les cellules stromales, qui, comme noté plus haut dirige la prolifération des cellules MW et la production d'IgM via la voie de signalisation JAK/STAT.

Les mutations de MYD88 amplifient le « commérage » de certaines cytokines. MYD 88 joue un rôle dans les voies de signalisation BCR et TLR. Lorsqu'elle est activée la voie TLR dirige les cytokines via la voie JAK/STAT. La mutation MYD88 agit plutôt comme un mégaphone, produisant un signal très amplifié qui amène les cellules MW à produire plus d'IgM.

#### En résumé :

- La MW est une maladie à double problème : les cellules cancéreuses de la moelle osseuse et des ganglions lymphatiques, et la protéine IgM dans le sang.
- Il y a des allers et retours dans la communication entre les cellules MW et leur environnement.
- Les cytokines produites par les cellules du microenvironnement soutiennent la croissance des cellules tumorales et la production d'IgM. La production d'IgM est contrôlée par des cytokines, dont BlyS, IL-6, IL-21 et CCL5. Il est probable que l'on découvrira d'autres cytokines jouant un rôle dans la maladie.

Influer sur ce contrôle de la prolifération cellulaire et la production d'IgM peut constituer une future option de traitement.

---

## LE PAYSAGE GENOMIQUE DE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Zachary Hunter, M.A.  
*Dana-Farber Cancer Institute*

---



*Zachary Hunter, M.A.*

Nous héritons de traits de nos parents, tels que la couleur des yeux, par notre ADN (acide désoxyribonucléique). On peut considérer l'ADN comme un plan qui code des instructions pour la régulation des fonctions cellulaires. Les différences entre ces instructions sont à l'origine de la plupart de nos caractères héréditaires. Des dommages subis par l'ADN peuvent altérer ces instructions, ce qui modifie le comportement des cellules qui les ont subis ; et certaines de ces modifications peuvent provoquer une maladie, y compris un cancer.

L'ADN humain est organisé en 23 chromosomes. Chaque individu possède deux copies de chaque chromosome, provenant de chacun de ses parents. L'ADN de ces chromosomes est fait de molécules complexes appelées nucléotides. Les quatre types de nucléotides sont désignés par les lettres A, T, C, et G. (*Pour Adénosine, Tyrosine, Cytosine, Guanine, nt*). Les nucléobases (*l'un des trois composants d'un nucléotide, nt*) s'associent par complémentarité moléculaire pour former des paires stables : A avec T et C avec G. Les gènes sont des parties de ces paires de bases complémentaires qui contiennent les instructions de fabrication des protéines. Dans les noyaux des cellules, les gènes de l'ADN sont transcrits en filaments uniques de nucléotides similaires appelés acide ribonucléique messager (ARN). L'ARN messager passe du noyau au cytoplasme, où le « message » transporté par l'ARN est traduit en protéines qui affectent la fonction cellulaire.

Bien que le flot prédominant d'informations soit dirigé de l'ADN vers l'ARN puis vers les protéines, il existe de nombreux échanges en va-et-vient. Les protéines peuvent retourner dans le noyau et modifier l'expression du gène

(faire que le gène soit ou non transcrit), et l'ARN peut modifier d'autres molécules de l'ARN et des protéines.

### **Pourquoi les études génétiques sont-elles importantes dans la MW ?**

L'étude des transmissions familiales dans la MW a des implications dans la réponse au traitement et les soins au patient, et nous permet d'acquérir une meilleure compréhension des facteurs de prédisposition à la maladie de façon à ce que nous puissions les atténuer. L'analyse de la génétique spécifique du cancer nous révèle des choses importantes :

- Elle informe sur les modifications des instructions contenues dans l'ADN.
- Elle nous permet d'étudier comment ces changements conduisent au développement de la MW et à sa progression
- Elle nous permet de trouver de nouvelles cibles telles que MYD88 de façon à créer de nouveaux traitements plus précis
- Elle nous permet de développer des critères pronostiques qui prédisent l'agressivité ou l'indolence que pourra manifester la maladie
- Elle peut prédire la réponse au traitement et permettre de programmer un traitement individualisé

### **La MW familiale**

Lorsque le groupe du *Bing Center* au DFCI a examiné l'arbre généalogique des patients dans une étude sur la MW familiale, il a noté l'existence de trois grandes catégories permettant de classer les familles :

- Les MW familiales : où de multiples cas de MW étaient observés
- Les familles avec divers cancers des cellules B : des cancers multiples des lymphocytes B ont été observés, mais seulement un cas de MW.
- Les MW sporadiques : pas d'autre cancer à cellules B observé dans la famille.

Le *Bing Center* a observé successivement 924 patients MW et a constaté que 27.5 % d'entre eux avaient une histoire de maladie familiale. Et seulement 5 % avaient une histoire spécifiquement MW. En utilisant les histoires familiales et en observant la situation clinique des patients MW, les chercheurs ont pu en tirer quelques conclusions importantes :

**La durée de survie sans rechute (PFS, *progression-free survival*) et la durée jusqu'au traitement suivant (TNT, *time to next treatment*) sont liées au statut de la maladie familiale.** Une étude portant sur 159 patients ayant eu un traitement à base de rituximab (sans bortezomib) révéla que les patients des groupes « MW familiale » et « familles avec divers cancers des cellules B » avaient des

PFS et TNT plus courtes que celles des patients « MW sporadiques ».

### **Traitement bortezomib et maladie familiale.**

Lorsque les patients « MW sporadique » ont été divisés en deux groupes, un groupe traité avec des thérapies contenant bortezomib et l'autre groupe traités avec des régimes sans bortezomib, leurs taux de réponse complète étaient semblables.

Cependant, quand les patients « MW familiale » ont été de la même façon divisés en deux groupes de traitement, ceux traités avec bortezomib avaient des taux de réponse complète considérablement meilleurs que ceux traités avec des thérapies sans bortezomib. De plus, les patients « MW familiale » qui ont été traités avec des régimes bortezomib avaient des taux de réponse complète comparables à ceux des patients dans le groupe « MW sporadique ». Cet exemple illustre de quelle façon la génétique peut jouer un rôle important dans la sélection du traitement le mieux approprié.

**Faibles niveaux d'IgG et d'IgA.** On a découvert que 9 à 11% des individus sans protéines monoclonales dans chacun des groupes familiaux avaient des IgA ou des IgG diminués. Les anomalies d'IgM, y compris les GMSI à IgM, progressaient régulièrement depuis le groupe « MW sporadique », puis « cancers divers des cellules B » jusqu'à la MW familiale.

Le *Bing Center* fit une grande étude génétique dans laquelle les chercheurs mesurèrent certaines parties du génome que tout le monde possède en commun (avec des différences mineures entre individus). Plus récemment, Mr Hunter et ses collègues, également du *Bing Center*, réalisèrent le séquençage du génome complet, dans lequel la totalité d'environ trois milliards de bases de l'échantillon d'ADN fut identifiée. Dans un projet en cours, ils sont en train d'en combiner les résultats avec les données des pedigrees familiaux. Jusqu'ici, le groupe a étudié 55 génomes entiers et il a aussi le tableau des polymorphismes mononucléotidiques (SNP) de l'étude familiale. En étudiant les gènes et les variations de nucléotides individuels dans le génome, ainsi qu'en suivant les membres des familles au cours des générations, les chercheurs du *Bing Center* espèrent trouver les régions du génome étroitement associées avec ceux qui ont une histoire familiale de MW, mais pas avec les individus qui n'en ont pas .

### **La génétique du clone MW**

Il existe une grande hétérogénéité génétique dans la MW. Lorsque les cellules lymphoplasmocytaires des patients MW furent examinées, des mutations furent identifiées dans 251 gènes. Mais seulement 10% de ces gènes furent trouvés chez trois patients ou plus. Le nombre médian de gènes affectés par patient était de 26, dans une fourchette 17- 36. Les mutations les plus fréquemment rencontrées sont présentées ci-après.

### **La mutation MYD88 L265P**

La mutation génétique la plus fréquemment rencontrée dans la MW est localisée sur le gène MYD88 (Myeloid Differentiation Primary Response). Ceci implique un seul changement de T en C dans le nucléotide (un polymorphisme nucléotidique simple, ou SNP), qui entraîne une modification d'acide aminé dans la protéine correspondante, de leucine (L) en proline (P) à la position 265. Les protéines sont constituées d'acides aminés, et lorsque l'ADN évolue, l'acide aminé correspondant peut aussi changer.

Dans ce cas, la protéine mutante ne peut plus fonctionner correctement. Au lieu de basculer normalement entre « ON » et « OFF » en réponse à des signaux cellulaires, elle reste bloquée sur « ON ». Les chercheurs ont observé cela chez 27/30 ou 90% des patients MW. Cette mutation apparaît également dans quelques cas de lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL), quelques lymphomes de MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses), et rarement dans la leucémie lymphoïde chronique. La mutation a également été trouvée chez ceux des patients GMSI (MGUS) à IgM qui peu de temps après progressaient vers la MW.

Un collègue (Lian Xu) a développé dans le laboratoire du *Bing Center* un test très sensible pour la mutation MYD88 L265P qui fonctionne aussi bien avec le sang périphérique qu'avec la moelle osseuse. Ce test est en cours d'évaluation plus approfondie avec des patients. Bien qu'il ne soit pas encore prêt pour une utilisation clinique, M. Hunter s'attend à ce qu'il soit disponible dans un proche avenir.

### **La mutation MLL2**

L'existence d'autres mutations fut recherchée chez les 10% des patients qui n'ont pas la mutation MYD88 L265P, et aucune ne fut trouvée. Cependant, deux de ces trois patients avaient un gène appelé Mixed Lineage Leukemia 2 (MLL2). Ces patients avaient tous les deux des cellules MW CD23+, avec un niveau élevé de cellules B clonales CD23+ circulant dans le sang périphérique, deux situations inhabituelles dans la MW. D'autres patients MW CD23+ qui ont été testés par la suite étaient également MYD88 négatifs. Ceci peut signifier qu'il existe un sous type distinct de MW.

### **Le chromosome 3 aUPD et d'autres variants structurels dans la MW**

On se souvient qu'un enfant hérite un chromosome de chacun de ses parents. Lorsqu'un gène particulier hérité d'un parent possède une séquence nucléotidique qui diffère de celle héritée de l'autre parent, le patient est dit hétérozygote pour ce gène. La disomie uniparentale acquise (aUPD) apparaît lorsque l'une des deux copies de gène est manquante. Le mécanisme de réparation de l'ADN perçoit qu'une copie est manquante, et la remplace par une autre copie du seul gène restant. Lorsque cette perte d'hétérozygotie concerne la suppression d'un gène

MYD88 normal, le patient MW se retrouve avec deux copies de la protéine mutante MYD L265P. Les chercheurs firent quatre fois ce constat parmi les patients MW et ils sont en train d'examiner sa signification.

En plus d'une aUPD, il existe nombre d'autres types de variants structurels qui jouent un rôle très important dans la MW, et qui conduisent à ce que seule une copie de gène muté soit présente.

### **CXCR4 et Syndrome WHIM**

Le syndrome WHIM (Wharts, Hypogammaglobulinémie, Infection and Myelokethexis, ou en français : *verruës, hypogammaglobulinémie, infections à répétition, et neutropénie avec moelle osseuse hyperplasique*, nt) est une maladie rare génétique à transmission autosomique dominante (une maladie non liée au sexe qui ne requiert qu'un seul gène anormal hérité d'un parent pour se manifester). Cette anomalie conduit à ce que toutes les cellules du système immunitaire se précipitent dans la moelle osseuse et y restent. De plus, les neutrophiles sont maintenus dans la moelle (myelokethexis) au lieu de migrer dans le sang périphérique.

Le gène CXCR4 contrôle la migration et le retour des cellules immunitaires dans l'organisme. Il code pour une protéine réceptrice de surface qui possède une structure terminale en forme de poignée qui s'étend à l'intérieur du cytoplasme de la cellule. Cette « poignée » permet de faire réintégrer le récepteur dans la cellule. La cytokine (protéine de signalisation) CXCL12 adhère spécifiquement au gène CXCR4. Une fois que la protéine réceptrice (de CXCR4) est connectée à CXCL12, elle est rétractée à l'intérieur de CXCR4 et le signal de retour des cellules immunitaires est stoppé. Dans le syndrome WHIM, une extrémité de la protéine réceptrice est tronquée de façon telle que la « poignée » est manquante. Il en résulte qu'une fois connectée à CXCL12, la protéine réceptrice de CXCR4 reste en surface et continue de signaler aux cellules du système immunitaire de retourner dans la moelle osseuse.

Le *Bing Center* a observé des mutations acquises de CXCR4 dans des cellules tumorales MW. Dans ces mutations, la « poignée » cytoplasmique est manquante, exactement comme dans le syndrome WHIM. Environ 27% des patients MW de l'étude du *Bing Center* avaient une mutation du gène CXCR4.

Des copies de ces mutations ont été créées dans le laboratoire du Dr Treon par Yang Kao, M.D. Utilisant un virus comme vecteur (un agent utilisé expérimentalement pour insérer des matériels génétiques dans les cellules), elle a infecté une lignée de cellules MW pour leur faire exprimer trois versions différentes de protéines CXCR4 mutantes. Une fois exposée à son ligand SDF-1a (aussi dénommé CXCL12, la molécule qui permet la liaison avec CXCR4), on s'attend à ce que CXCR4 disparaisse, ou se rétracte dans la cellule. Dans les cellules exprimant le CXCR4 normal, le récepteur CXCR a disparu. Cependant, les molécules réceptrices du CXCR4 mutant sont restées en

surface, continuant à s'exprimer. Ceci conduit à une activation permanente de la voie de signalisation.

### Les mutations ARID1A et ARID1B dans la MW

Pour des raisons d'espace disponible, l'ADN doit être très compact. La façon dont ce matériel compacté est déroulé influence quels gènes, et combien, seront utilisés. La façon de dérouler ce matériel compacté peut influencer la copie et l'utilisation des gènes. Les gènes ARID1A et ARID1B sont très importants dans le contrôle de la façon dont l'ADN est déroulé. Ils jouent ce rôle en ajustant la liaison de l'ADN enroulé autour de particules centrales de protéine histone (nucléosomes), rendant certains gènes plus accessibles que d'autres à la transcription.

Les chercheurs du *Bing Center* ont observé qu'environ 17% des patients MW ont des mutations dans ARID 1A et environ 60% ont des délétions dans ARID 1B. ARID 1B est situé sur le chromosome 6q dans une région ayant des variations significatives du nombre de copies (voir ci-dessous les variations structurelles du chromosome 6q). Ces résultats suggèrent qu'il existe une régulation anormale du compactage de l'ADN dans la MW, dont l'étude est actuellement en cours.

### Les variations structurelles du chromosome 6q

Le chromothripsis est un événement dans lequel un chromosome est pulvérisé, ses fragments se dispersant dans tous les autres chromosomes. C'est un événement très rare, et la détection de l'un d'entre eux dans l'étude des patients a aussitôt conduit à chercher des délétions dans le chromosome 6q (le bras long du chromosome 6). Un certain nombre des délétions 6q sont en réalité dues à des translocations, dans lesquelles un segment de chromosome est replacé dans un autre chromosome. Le groupe du *Bing Center* cherche maintenant s'il existe ou non un modèle type de ces translocations, si elles ont une pertinence clinique, et comment elles sont en relation avec les modifications du nombre de copies.

### Variations du « Copy Number »

Le terme Copy Number (CN) se réfère aux nombres de copies d'un gène situé dans un chromosome. Nous avons deux copies de chaque chromosome, mais il peut exister plus de deux copies d'un gène. Parfois un individu hérite de deux copies d'un gène de sa mère et une de son père, sans effet nocif. Cependant, le cancer peut aussi changer le nombre de copies. Par exemple si une mutation génétique comme MYD88 L265P se produit en augmentant la survie des cellules cancéreuses, la tumeur peut fabriquer des copies supplémentaires de ce gène. Ceci peut lui permettre de survivre à une chimiothérapie ou réaliser une transition de GMSI (MGUS) à IgM vers la MW.

### Coup d'œil sur l'avenir

Pour l'avenir, le *Bing Center* a les objectifs de recherches suivants :

- Progresser dans notre compréhension de l'interaction entre les mutations de l'ADN et la transcription de l'ARN.
- Poursuivre la recherche sur la signification des variations structurelles au niveau des gènes et des chromosomes.
- Identifier les signatures génétiques pour améliorer les tests pronostiques et les réponses aux traitements individuels.
- Caractériser ce qui fait progresser du GMSI (MGUS) vers la MW et chercher des voies pour empêcher cette progression
- Identifier les mutations acquises responsables des résistances au traitement.

Enfin, en s'appuyant sur les recherches ci-dessus, trouver de nouvelles molécules pour améliorer le traitement de la MW.

---

## LES AVANCEES 2013 DANS LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

Steven P. Treon, M.D., Ph.D.  
*Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA.*

---



*Steven P. Treon,  
M.D., Ph.D.*

Avant de débiter son exposé sur les nouvelles découvertes concernant le génome et leurs impacts sur la MW, le Dr Treon a fait une présentation du panorama actuel de la maladie: ce que nous avons appris et comment ces informations peuvent être appliquées au mieux dans les traitements que nous utilisons.

### LE PANORAMA ACTUEL DE LA MW Consensus des recommandations pour débiter un traitement de la MW

Comme le Dr Treon l'a précisé, la MW est une maladie pour laquelle un « suivi sans traitement » est approprié. Il développa les lignes directrices définissant les conditions appropriées pour débiter un traitement, qui sont notamment les suivantes :

- Hémoglobine inférieure ou égale à 10g/dL, imputable à la MW
- Plaquettes <100.000 / mm<sup>3</sup>, si imputable à la MW
- Hyperviscosité symptomatique
- Neuropathie périphérique modérée à sévère
- Cryoglobulinémies symptomatiques, agglutinines froides, événements liés de nature auto-immune, amylose

### **Anémie et Hépécidine**

L'anémie est la première raison de débiter un traitement de la MW. Des découvertes récentes ont impliqué la protéine hepcidine, fabriquée par les cellules MW et d'autres cellules, comme étant importante dans la fréquence de survenue de l'anémie. L'hepcidine réduit l'absorption du fer dans le tractus gastro-intestinal et stimule les macrophages pour « englober » un supplément de fer, le rendant moins disponible pour les globules rouges. La déficience en fer augmente avec le niveau d'hepcidine. Donner du fer par voie intraveineuse plutôt que par voie orale peut aider à compenser la faible absorption intestinale et accroître le fer disponible, rendant ainsi possible un plus long délai avant qu'une chimiothérapie devienne nécessaire.

### **Rituximab**

Un flare IgM (accroissement temporaire du niveau d'IgM) se produit chez 40 à 60% des patients recevant une thérapie rituximab. On estime prudent d'éviter le traitement rituximab chez les patients avec un taux d'IgM supérieur à 40g/L ou avec une hyperviscosité symptomatique avant qu'ils aient bénéficié d'une plasmaphérèse ou d'une chimiothérapie sans rituximab et que leur IgM soit redescendue à un niveau de « sécurité » ; sinon le rituximab peut aggraver la neuropathie IgM, la cryoglobulinémie, les agglutinines froides. Dans ces cas la plasmaphérèse doit être envisagée en priorité, avant le traitement.

L'intolérance au rituximab est assez courante dans la MW (environ 15% des patients), et dans ces situations le consensus recommande ofatumumab, un autre anticorps anti-CD20.

Combiner rituximab avec une chimiothérapie permet d'obtenir des rémissions prolongées (très bonnes réponses partielles ou réponses complètes) chez seulement 30 à 40% de patients MW. Le Dr Treon souligna que nous devons trouver de meilleurs moyens d'obtenir des rémissions prolongées.

### **Analogues de nucléosides (NAs)**

L'emploi des analogues de nucléosides (fludarabine, cladribine) comporte un risque de transformation en un lymphome plus agressif ou une myélodysplasie/leucémie myéloïde aigue chez environ 10% des patients. La collecte de cellules souches après une thérapie NA peut être compromise et il est recommandé d'éviter son emploi chez des patients qui pourraient être candidats à une greffe

autologue ultérieure. On doit aussi envisager prudemment l'emploi de bendamustine chez des patients ayant antérieurement bénéficié d'un traitement NA. Le nombre de cycles du traitement et le dosage peuvent nécessiter des ajustements, particulièrement chez les patients âgés.

### **Traitements à base de cyclophosphamide**

Ce type de traitement peut être donné en combinaison comme CHOP-R, CVP-R, CPR, DRC, etc. Certaines d'entre elles incluent doxorubicin (H) et vincristine (O, V) qui peuvent être assez toxiques. Le Dr Treon précisa que l'élimination de ces deux agents des combinaisons avec cyclophosphamide ne semble pas avoir d'effet sur les taux de réponse globale et de survie sans progression des patients MW. Les taux de réponse globale avec ce type de traitement sont de l'ordre de 70-90% avec 20 à 25 % de solides réponses. Le taux médian de survie sans que la maladie progresse est de trois ans quand le traitement est utilisé en première ligne. Les effets indésirables sont une diminution des éléments figurés du sang : GR, GB et plaquettes et une toxicité de la vessie. Le recueil des cellules souches n'est pas compromis et les risques de toxicité à long terme sont modérés.

### **Bendamustine**

La combinaison bendamustine + rituximab s'est révélée supérieure à R-CHOP en traitement de première intention dans une étude réalisée par un médecin allemand, le Dr. Mathias Rummel. C'est une excellente option pour la forme ganglionnaire de la maladie (ganglions, foie et rate augmentés de volume). Le dosage peut être modifié pour les patients ayant eu un premier traitement intensif, les patients âgés ou ceux dont la fonction rénale est diminuée. Bendamustine en traitement après rechute donne une survie sans progression plus courte que pour le traitement en première ligne, environ 13 mois.

Le Dr. Treon recommande la prudence pour l'administration de bendamustine chez les sujets jeunes, tant que l'absence de nocivité à long terme n'aura pas été établie.

### **Bortezomide (Velcade)**

Plusieurs études ont été menées avec bortezomib en traitement de première ligne dans la MW. Une de ces études a utilisé bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup>) deux fois par semaine + dexaméthasone + rituximab et a obtenu un certain nombre de très bonnes réponses.

Le taux de réponse globale était de 95%, avec 22% de réponses complètes ; Toutefois, 30% des patients ont eu une neuropathie périphérique de grade 3 ou plus, qui était de beaucoup supérieure à celle constatée au taux observé avec bendamustine dans le myélome multiple.

Dans une autre étude, bortezomib a été administré à raison de 1,6 mg/m<sup>2</sup>, une fois par semaine + rituximab. Dans cette étude, le taux de réponse globale a été de 92% avec 8% de réponses complètes. L'amélioration principale a été l'absence de neuropathie périphérique ayant atteint le grade 3 ou plus.

Le traitement par bortezomib après rechute utilisant le dosage une fois par semaine + rituximab a procuré un taux de réponse globale de 81%, avec 5% de réponses complètes et 5% de neuropathie périphérique de grade 3.

### Traitement de première ligne par CaRD

Le traitement CaRD est composé de carfilzomib (un inhibiteur oral du protéasome de la même classe que bortezomib) + rituximab + dexaméthasone.

Carfilzomib a déjà reçu l'agrément pour son utilisation pour le traitement du myélome multiple chez les patients en rechute ou réfractaires (*aux E.U.*, nt).

Le Dr Treon a donné le résultat de sa nouvelle étude sur l'utilisation de CaRD chez les patients MW. Le taux de réponse globale était de 75% avec seulement une neuropathie légère (grade 1) et il anticipe que carfilzomib puisse devenir un agent thérapeutique important dans la MW.

### Maintenance rituximab

Comme l'a dit le Dr Treon, nous ne disposons malheureusement pas de résultats d'études prospectives randomisées sur la maintenance rituximab pour la MW, bien que le Dr Rummel en conduise une en Allemagne. Les études rétrospectives concernant les patients ayant reçu une maintenance rituximab suggèrent que la durée de survie sans rechute et la survie globale en sont augmentées.

### Everolimus dans la MW en rechute ou réfractaire

Everolimus est un agent oral qui a démontré un taux de réponse globale de 72% et une progression médiane sans rechute de 22 mois. Cependant, avec ce traitement des discordances ont été rapportées, car l'IgM montre une décroissance alors que l'infiltration médullaire en cellules MW ne diminue pas. Les effets secondaires d'un traitement avec everolimus comportent des plaies buccales, des pneumonies et des myélosuppressions de grade 3 ou plus.

## DE NOUVELLES ORIENTATIONS POUR LA MW

### Le génome

Comprendre le génome peut nous aider à comprendre plusieurs concepts importants dans la pathogenèse (le développement de la maladie) et le traitement de la MW :

- La prédisposition à la maladie ; certains patients appartiennent à des familles où la maladie est présente
- La progression de la GMSI (MGUS) à IgM vers la MW
- La progression de la MW indolente vers la MW symptomatique
- Le développement de nouveaux agents de traitements ciblés
- L'approche personnalisée du traitement
- La compréhension de la résistance au traitement

- Le développement de modèles animaux pour l'essai des médicaments

### La mutation MYD88 L265P

Le séquençage complet du génome de cellules tumorales de patients MW comparé à celui de cellules saines a permis de déceler la mutation MYD88 L265P chez plus de 90% des patients (voir dans ce document la présentation de Zachary Hunter sur « Le paysage génomique de la MW »). La mutation est trouvée dans peu d'autres maladies, surtout avec cette fréquence, cependant c'est le cas dans les lymphomes diffus à grandes cellules B-ABC (dits de type activé), le lymphome primitif du système nerveux central, et un petit pourcentage de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Ce résultat a été ensuite confirmé et rapporté par plusieurs chercheurs dans le monde. La mutation a acquis encore plus d'importance avec le développement croissant de thérapies ciblant la maladie.

Tous les patients GMSI à IgM ne développeront pas la MW, bien qu'on ait découvert que plus de 50% d'entre eux avaient la mutation MYD88. Le Dr Treon a dit que la recherche d'autres mutations se poursuit dans son laboratoire, et son espoir est que nous puissions effectivement viser certaines d'entre elles pour prévenir le développement vers la MW.

Le Dr Treon expliqua le rôle de MYD88 dans la croissance cellulaire. Chaque cellule possède des récepteurs ou des voies de signalisation pour recevoir des messages. Dans les cellules B, des récepteurs, dits Toll-like, détectent la présence d'infections et activent MYD88 qui à son tour signale et active la libération d'autres protéines dont la plus importante est la voie de signalisation NF kappaB qui stimule la croissance et la survie des cellules B. Lorsque la mutation L265P est présente dans MYD88, ce signal cellulaire reste bloqué en position « ON » : les cellules prolifèrent, et ne meurent plus. Si la mutation pouvait être réduite au silence, alors les cellules tumorales pourraient être détruites. Ce processus a été clairement démontré en laboratoire sur des lignées cellulaires MW.

### BTK et Ibrutinib

Bruton Tyrosine kinase (BTK) est une protéine de la voie aval de MYD88. Ibrutinib, un inhibiteur oral de BTK, provoque le mort des cellules MW ayant la mutation MYD88 ; les cellules ne possédant pas la mutation ne meurent pas, sauf emploi d'ibrutinib à haute dose.

Basé sur ces travaux de laboratoire, un essai multicentrique Phase II d'ibrutinib sur la MW en rechute ou réfractaire a débuté avec 35 patients (l'essai a depuis été étendu à 60 patients). Le Dr Treon a livré quelques-uns des premiers résultats de l'essai : le délai médian de la première réponse est de deux cycles, avec diminution de l'IgM et augmentation de l'hématocrite. Environ 80% des patients ont répondu, et 33 des patients inclus à l'origine poursuivent le traitement. Les toxicités relevées ont été des thrombocytopenies (diminution des plaquettes), des neutropénies (diminution des neutrophiles) et des épitaxis

(saignements de nez). Le Dr Treon fit remarquer que les saignements de nez semblent associés à des suppléments en huiles de poisson. Ibrutinib a depuis reçu un classement en « traitement innovant » pour la MW, par la FDA, et le Dr Treon espère qu'il sera bientôt disponible pour un emploi clinique.

### Futurs projets pour ibrutinib

Dans les travaux futurs financés par l'IWMF, le Dr Treon et son équipe vont chercher à combiner Ibrutinib avec des inhibiteurs d'IRAK, qui cible aussi une partie de la voie de signalisation en aval de MYD88, pour voir s'il existe une synergie dans l'emploi simultané des deux agents. Le Dr Treon attend aussi la création d'un modèle de souris MYD88 L265P qui reproduise la maladie et conduise à une meilleure compréhension de la pathogenèse de la MW. Ce modèle est développé par le Dr Ruben Carrasco, un collègue du Dr Treon au DFCI, avec un financement de la *Leukemia & Lymphoma Society* et de WMF Canada.

### EN RESUME

Le Dr Treon résuma brièvement son exposé :

- Les traitements fondés sur rituximab avec bendamustine, bortezomib et cyclophosphamide sont actifs et peuvent être utilisés selon les procédures habituelles de traitement des patients MW, en restant attentifs aux toxicités.
- L'emploi des analogues de nucléosides devrait être envisagé prudemment pour la MW.
- La thérapie de maintenance rituximab est associée à une amélioration des résultats cliniques pour la MW.
- De nouvelles options incluent everolimus, carfilzomib et ibrutinib.
- La mutation MYD88 L265P est présente chez plus de 90% des patients MW, elle commande les voies de signalisation BTK et IRAK, et offre une nouvelle approche pour une thérapie ciblée de la MW.

---

## POUR SOIGNER MON JARDIN, QUE DEVRAIS-JE FAIRE?

Morie A. Gertz, M.D., F.A.C.P.  
*Mayo Clinic, Rochester, MN*

---



*Morie A. Gertz  
M.D., F.A.C.P..*

Le Dr Gertz débuta par un bref exposé sur le Dr Jan Waldenström et la prouesse qu'a représenté le fait pour un homme isolé d'identifier une maladie à lui tout seul. Il était le quatrième d'une lignée de cinq médecins et laissa presque un héritage à lui tout seul. Le Dr Waldenström ne décrivit pas seulement la MW, mais également d'autres maladies, comme la porphyrie (*maladie du sang liée à une anomalie des hématies*, nt). Il avait aussi eu la

chance à cette époque de pouvoir collaborer avec le Dr Svedberg, qui possédait un nouvel appareil appelé ultracentrifugeuse et, en l'utilisant, de découvrir une « macroglobuline » dans le sang de deux des patients du Dr Waldenström, ainsi qu'avec le Dr Tiselius, un biochimiste pionnier de l'électrophorèse, qui détecta un pic anormal de protéines dans l'examen du sérum des patients.

Le Dr Gertz dit qu'il était parfois plus facile de décrire ce que la MW n'est pas, plutôt que ce qu'elle est ; elle n'est pas comme les autres lymphomes non-Hodgkiniens ; elle n'est pas comme la leucémie lymphoïde chronique, avec laquelle elle a souvent été comparée, et certainement pas un myélome multiple, mais elle est une entité absolument unique, avec des marqueurs de surface, des caractéristiques génétiques et des caractéristiques cliniques particulières.

Le Dr Gertz souligna les « bonnes nouvelles » concernant la MW :

- Elle suit généralement un processus lent, avec une évolution clinique sur de nombreuses années
- Elle se caractérise par une population de cellules anormales qui se développe très lentement
- Une proportion élevée de patients MW peut parfaitement bénéficier d'un suivi sans traitement (*watch and wait* : observer et attendre)
- De nombreux patients sont diagnostiqués à un stade précoce de la maladie en raison des progrès de la technologie (électrophorèse, profilage biochimique automatisé)
- En 1979, lorsque le Dr Gertz commença à exercer à Mayo, la seule option de traitement disponible était le

chlorambucil ; aujourd'hui nous disposons de la plasmaphérese, de fludarabine, cladribine, rituximab, interferon, dexaméthasone, thalidomide, des greffes de cellules souches, de cyclophosphamide, ofatumumab, ibrutinib, bendamustine, bortezomib, carfilzomib, lenalidomide, everolimus et de différentes combinaisons de ces agents.

- La connaissance se développe rapidement ; il y a environ neuf publications scientifiques chaque mois sur la MW, plus de 100 chercheurs qui se focalisent sur la maladie, et plus de 100 essais cliniques ouverts aux patients MW.
- L'IWMF a participé au financement des recherches sur les lignées cellulaires, sur l'expression des miRNA, sur les cytokines, le séquençage du génome pour détecter la mutation du gène MYD88 L265P, et aidé financièrement les rencontres de cliniciens et scientifiques internationaux pour qu'ils partagent leurs informations sur la maladie.
- La mutation MYD88 offre une cible potentielle pour de nouveaux médicaments et de nouvelles méthodes de traitement
- On a l'espoir de parvenir à contrôler à long terme la maladie grâce à des médicaments de très faible toxicité.

Le Dr Gertz évoqua ensuite quelques unes de « mauvaises » nouvelles concernant la MW :

- Il n'existe pas actuellement de traitement pour guérir.
- Il existe un certain nombre de traitements qu'on ne peut plus utiliser en raison du sur-traitement de patients asymptomatiques, simplement à cause d'un niveau élevé d'IgM. Le Dr Gertz souligna que le niveau d'IgM ne doit pas être l'élément déterminant pour la mise en œuvre d'un traitement.
- Le Dr Gertz et bien d'autres voient des patients sans symptômes, qui ont été traités parce que les nouvelles thérapies sont « faciles »

La MW reste une maladie rare – Le Dr Gertz dit qu'il y a probablement environ 40.000 patients aux USA atteints d'une MW active ou indolente et 100.000 praticiens oncologues. Aussi la plupart des oncologues ne verra jamais un nombre suffisant de patients pour vraiment acquérir le « flair » pour cette maladie et prendra en conséquence des décisions basées sur un « savoir livresque » ; or il y a une différence entre information et véritable connaissance du sujet, qui est aussi basée sur l'expérience. Pour cette raison, les patients ne devraient pas avoir peur de demander un second avis.

Reprenant un thème qu'il avait déjà utilisé dans les *Ed Forum* précédents, le Dr Gertz demanda à son auditoire : Comment un patient MW peut-il (ou elle) soigner son jardin pendant que le médecin détruit les mauvaises herbes ?

Savoir, c'est pouvoir, alors apprenez vous-même. L'information sur la MW est souvent déroutante et parfois anecdotique ou par ouïe dire, mais toute information vaut mieux que rien. Souvenez vous néanmoins que les informations du web ne sont pas vérifiées. Ne sur-interprétez pas les statistiques car au niveau individuel, elles ne sont pas d'une grande aide. Même les experts sont en désaccord sur qui a une MW, quand la traiter, et sur le rôle des différentes thérapies.

Dialoguez avec votre médecin. Les médecins ne devraient pas se sentir menacés, et les patients ont besoin d'obtenir des réponses satisfaisantes à leurs interrogations. Si ce n'est pas le cas, changez de médecin.

Soutenez financièrement les initiatives de recherches et participez aux essais cliniques. Le financement des *National Institutes of Health* (Instituts Nationaux de Santé) a été coupé, et l'aide aux chercheurs dépend des dons du secteur privé. Beaucoup de patients disent qu'ils aimeraient participer à un essai clinique, mais peu le font. Il peut y avoir de grandes satisfactions à faire quelque chose qui ne bénéficie pas qu'à soi-même, mais aussi à ceux qui vous suivent.

Rejoignez des groupes de défense des patients comme l'IWMF. Ils peuvent jouer un énorme rôle en filtrant les informations en fonction de leur véracité et ils peuvent diriger les patients vers les meilleures possibilités. Ils ont fréquemment des listes de discussion pour que les patients échangent des informations et offrent leur empathie, ils soutiennent la recherche.

Soyez attentifs à votre mode de vie. Conservez une bonne santé cardiovasculaire et un index de masse corporelle normal. Choisissez une alimentation saine en mangeant des aliments variés avec une prédominance de végétaux. Le Dr Getz cite l'*American Cancer Guidelines on Nutrition and Physical Activity* : consommez chaque jour cinq portions ou plus de fruits et légumes, choisissez les graines complètes au lieu des graines raffinées et de sucre ; limitez votre consommation de viandes rouges, surtout celles riches en graisses et les viandes en plats préparés ; et limitez la consommation d'alcool, qui est essentiellement du sucre et ajoute des calories vides à votre régime.

Adoptez un style de vie physiquement actif et conservez un poids normal toute votre vie.

Le Dr Gertz termina en mentionnant l'adresse Twitter de la Mayo Clinic, qui poste deux ou trois tweets chaque semaine avec les plus récentes informations sur la MW : @Waldenstroms.





International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation  
 6144 Clark Center Avenue  
 Sarasota, FL 34238

Telephone 941-927-4963 • Fax 941-927-4467  
 E-mail: info@iwmf.com • www.iwmf.com  
 IWMF is a 501(c)(3) tax exempt non-profit organization  
 Fed ID #54-1784426

**ORDER FORM for DVDs of the 2013 EDUCATIONAL FORUM – SAN DIEGO, CA**  
**Price is \$14, including postage**

(Return this form via FAX to 941-927-4467 or mail to the IWMF Business Office, 6144 Clark Center Ave., Sarasota, FL 34238)

I would like to order \_\_\_\_\_ complete set(s) of DVDs

Name and Address (Please Print) \_\_\_\_\_

Check Attached     Credit Card Payment     VISA     MasterCard     American Express   
 Amount \$ \_\_\_\_\_

Card No.

Expiration Date

Signature of Cardholder \_\_\_\_\_

Date \_\_\_\_\_

**SAVE THE DATE!**

**IWMF 2014 Educational Forum**  
**May 16 - 18**  
**Tampa, Florida**

The 2014 Ed Forum will be held at the Renaissance International Plaza Hotel.