

DANS CE  
NUMEROMessage de la  
Présidente ----- P 1Immunologie  
de la MW ----- P 1Introduction  
à la MW ----- P 3Comprendre vos  
examens  
sanguins ----- P 4Pourquoi des IgM  
élevées ? ----- P 5Signes, symptômes,  
complications de  
la MW ----- P 7Traitements de  
première ligne ---- P 8Monothérapie  
Rituximab ----- P 9Traitement de  
seconde ligne --- P 10Nouveaux  
traitements ----- P 12Les essais  
Cliniques ----- P 14Thérapies  
Alternatives ----- P 16Avancées dans  
les traitements  
de la MW ----- P 17Avancées dans  
la biologie de  
la MW ----- P 18**MESSAGE DE LA PRESIDENTE**

Par Judith May



Judith May, Présidente

Ce compte-rendu de l'Ed Forum IWMF 2010 est consacré à notre 15<sup>ème</sup> Forum Éducatif qui s'est tenu à Las Vegas, Nevada. Les participants ont eu l'opportunité d'y entendre des chercheurs et cliniciens expérimentés dans l'étude et le traitement de la Macroglobulinémie de Waldenström. Nous sommes reconnaissants envers l'Administratrice Sue Herms et les membres IWMF Neal Makens, Michael Greene, et Michael Berndt de nous donner ces résumés détaillés. Nous associons à nos remerciements Alice Riginos, Rédactrice en Chef de Torch, et les bénévoles IWMF Jack Wheelan et Mary Brown, qui ont pris les photos paraissant dans ces pages. Vous pouvez commander un jeu de DVD de ces présentations en utilisant le bon de commande inclus page 22. Ou si vous préférez, les acquérir en ligne sur notre site web [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com). Leur coût est de \$35, frais d'envoi inclus.

**UNE INTRODUCTION A L'IMMUNOLOGIE DE BASE  
DANS LA MW**

Par Guy Sherwood, M.D.



Guy Sherwood, M.D.

L'immunologie est la branche de la biomédecine qui concerne la structure et à la fonction du système immunitaire. Il y a deux types d'immunité : innée et acquise (aussi appelée adaptative). L'immunité innée correspond à celles des caractéristiques qu'un individu possède à sa naissance et qui sont toujours présentes et disponibles à très court terme pour le protéger d'une infection. Ceci concerne par exemples les barrières protectrices de la peau et des membranes muqueuses, le réflexe de la toux, le pH acide de l'estomac, des protéines spécialisées comme le complément dans le sang et certaines cellules immunitaires comme les neutrophiles et les macrophages. Dans cet exposé, nous nous intéressons plus particulièrement à l'immunité acquise, qui est très spécifique d'une substance particulière (un antigène). Un individu doit avoir un contact initial avec l'antigène, qui en retour déclenche une chaîne d'évènements aboutissant à l'activation de certains globules blancs (lymphocytes) et à la production d'anticorps.

La réponse immunitaire acquise augmente à chaque exposition à l'antigène particulier, et le succès de la vaccination est basé sur l'efficacité de la réponse immunitaire acquise.

La prolifération et la maturation des cellules sanguines se produisent dans les organes et les tissus lymphoïdes. L'un des principaux organes lymphoïdes est la moelle osseuse, qui est le site de développement des globules rouges (érythrocytes), des globules blancs (leucocytes) et des plaquettes. Toutes ces cellules sanguines se développent à partir d'une cellule souche appelée cellule souche hématopoïétique et mûrissent au cours d'un processus appelé hématopoïèse. Les globules rouges sont responsables du transport de l'oxygène dans les tissus, les globules blancs sont importants car ils combattent l'infection, et les plaquettes sont importantes pour la coagulation sanguine. Il existe plusieurs types de globules blancs. Les neutrophiles ont une vie courte et sont les globules blancs les plus fréquents dans la circulation sanguine ; ils se multiplient très rapidement et sont en grande partie responsables du nombre élevé de globules blancs observé lors d'une infection aiguë. Eosinophiles, basophiles, monocytes, et macrophages sont d'autres types de globules blancs, mais généralement présents en nombre beaucoup plus faible. Les lymphocytes sont les second types de globules blancs les plus nombreux, et il en existe deux types principaux : les lymphocytes B (**B**one marrow-derived lymphocyte, *lymphocytes provenant de la moelle osseuse, nt*) et lymphocytes T (**T**hymus-derived lymphocyte, *lymphocyte provenant du thymus, organe situé à la base du cou, nt*). Cet exposé s'intéressera aux lymphocytes B, qui deviennent matures en passant par différents stades et qui à la phase ultime se développent en plasmocytes. Pendant la maturation, ils sont génétiquement programmés pour coder sur leur membrane extérieure une molécule réceptrice de surface, spécifique d'un antigène particulier. Stimulés par cet antigène, les lymphocytes B se multiplient et continuent leur maturation. Lorsqu'ils deviennent des plasmocytes, ils ne sont plus capables de se multiplier mais secrètent de grandes quantités d'anticorps de même spécificité que celui des récepteurs de membrane de leurs précurseurs. Ces anticorps sont capables de s'attacher aux antigènes et de les neutraliser. En même temps, une certaine proportion des cellules filles restent sous la forme de lymphocytes B matures (lymphocytes B mémoire) capables d'être activés pour une réponse ultérieure et même plus rapide, pour le même antigène.

Les anticorps (aussi appelés immunoglobulines) ont approximativement une forme en Y. Chaque molécule d'immunoglobuline est constituée de deux chaînes légères et deux chaînes lourdes identiques qui sont liées. Les chaînes lourdes, deux fois plus grosses que les chaînes légères, forment la partie centrale de la configuration en Y, avec une chaîne légère de chaque côté. Les deux types de chaînes légères sont Kappa et Lambda, et, alors qu'elles ont certaines différences moléculaires, elles fonctionnent de la même façon. Les humains possèdent cinq classes différentes de chaînes lourdes qui diffèrent à la fois dans

leur structure et dans leur fonction, et qui sont les IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Les trois premières sont les plus importantes pour cet exposé. Chaque molécule d'immunoglobuline est bi-fonctionnelle, ce qui signifie qu'une de ses extrémités (extrémité Fab) est chargée de se lier à l'antigène, et l'autre (extrémité Fc) peut s'attacher aux cellules immunitaires. Les immunoglobulines constituent un groupe extraordinairement divers de molécules. Lorsque l'on considère les millions d'antigènes différents de l'environnement et la capacité pour les immunoglobulines de fournir suffisamment de sites d'attaches pour reconnaître ces antigènes, on peut apprécier la complexité de la nature et des mécanismes d'évolution. On a pu dire que nous produisons plus de formes différentes d'immunoglobulines que toutes les autres protéines du corps réunies. Comment toute cette diversité est-elle possible ? Les gènes d'immunoglobulines sont formés dans les lymphocytes B en épissant ensemble un grand nombre de petits morceaux d'ADN situés sur différents chromosomes. Les imprécisions d'épissage (*processus par lequel l'ARN transcrit à partir de l'ADN initial peut être modifié par coupures et ligatures conduisant à la suppression de certaines régions dans l'ARN final, nt*) ainsi que les mutations, peuvent accroître la variabilité en milliards de combinaisons.

L'IgG est l'immunoglobuline principale dans le sang humain normal et on la trouve aussi dans le liquide céphalo-rachidien et dans le liquide péritonéal. C'est la plus petite des immunoglobulines et la seule qui peut traverser la barrière placentaire, conférant ainsi l'immunité de la mère au fœtus en développement. Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de différentes maladies notamment le cancer sont de type IgG, et l'IgG est aussi l'immunoglobuline la plus souvent produite par les cellules du myélome multiple, un type de cancer apparenté à la MW.

L'IgA n'est généralement pas présente dans le sang mais dans les sécrétions salivaires, larmes, sueur, lait maternel, voies urinaires, tube digestif et voies respiratoires. Elle se présente fréquemment sous forme de deux sous-unités (dimères).

L'IgM est aussi appelée macroglobuline parce qu'elle est la plus grosse des immunoglobulines. Elle prédomine dans les premières réponses immunitaires à la plupart des antigènes bien qu'elle tende ensuite à être moins abondante. Un taux d'IgM élevé chez un individu normal signe généralement une infection récente, une exposition récente à un antigène, ou une immunisation clinique récente. L'IgM, fréquemment accompagnée d'IgD, est l'immunoglobuline la plus généralement exprimée à la surface des lymphocytes B, et en conséquence les cellules MW expriment habituellement IgM et IgD. La forme la plus fréquente de l'IgM est un pentamère (cinq sous-unités liées entre elles).

Lorsque les lymphocytes-B mûrissent en plasmocytes, l'IgM qu'ils fabriquent peut en fait changer de classe, et devenir IgG, IgA ou IgE. Cela s'appelle la commutation isotypique (en anglais « class switching ») et c'est un mécanisme irréversible. On dit que les cellules MW sont

incapables de réaliser la commutation isotypique en raison d'un défaut dans le gène, ou dans les gènes qui contrôlent la commutation ; en conséquence on dit que les cellules MW sont exclusivement « pré-switch ». Parce que la commutation isotypique est un événement qui se produit tardivement dans le développement du lymphocyte B, la MW est considérée comme un lymphome à lymphocytes B matures. En fait, les cellules MW sont caractérisées par la présence de cellules qui sont lymphoplasmocytaires c'est-à-dire qui ont à la fois les caractéristiques des lymphocytes B et des plasmocytes.

Qu'est-ce qui fait que les cellules MW, ou n'importe quelle cellule, mute et ne se développe pas normalement ? Les produits chimiques (comme ceux qu'on produit en fumant), les radiations, les virus, et l'hérédité, tous contribuent au développement de cancers en déclenchant des changements dans les gènes des cellules. Les produits chimiques et les radiations endommagent les gènes, les virus introduisent leurs propres gènes dans les cellules, et l'hérédité transmet des altérations dans les gènes qui rendent une personne plus sujette au cancer. La plupart des cancers résultent de plusieurs mutations génétiques qui s'accumulent dans les cellules de l'organisme au long de la vie.

Lorsqu'une cellule acquiert une mutation, elle la transmet à ses cellules filles durant la croissance et la division cellulaire. Parce que les cellules ayant une mutation liée au cancer tendent à proliférer plus que les cellules normales, elles se multiplient. Si finalement une cellule acquiert assez de mutations pour devenir totalement cancéreuse, des cellules cancéreuses seront produites par cette unique cellule transformée, et ceci signifie que la tumeur est clonale.

Parce que nous sommes en train d'en apprendre plus sur la génétique des lymphocytes B comme sur les différents marqueurs de surface et sur les protéines trouvées à l'extérieur et à l'intérieur des lymphocytes B, les nouveaux traitements pour les lymphomes à lymphocytes B, notamment la MW, se concentrent sur ceux des traitements qui ciblent ces marqueurs. Ceci inclut les anticorps monoclonaux comme rituximab, ofatumumab et Campath. D'autres traitements suivront car nous continuons à explorer les voies complexes de la croissance et du développement des lymphocytes B.

---

## INTRODUCTION A LA MW

Par Robert A. Kyle, M.D.  
Professeur de Médecine  
Mayo Clinic, Rochester, MN.

---



Judith May, Présidente IWMF  
& Robert A. Kyle, M.D.

Il y a plusieurs critères utilisés pour distinguer la MW des MGUS (*En français GMSI, Gammopathies Monoclonales de Signification Indéterminée, nt*). D'une façon générale, les MGUS sont caractérisées par une protéine sérique monoclonale inférieure à 30g/l ; une infiltration de la moelle osseuse par des cellules lymphoplasmocytaires inférieure à 10% ; une absence de

symptômes d'anémie, d'hyperviscosité, ou d'hypertrophie des ganglions lymphatiques, du foie, de la rate ; et l'absence de symptômes constitutionnels (comme la fièvre, la perte de poids, la fatigue, les sueurs nocturnes).

La MW « dormante » présentera une protéine sérique monoclonale supérieure à 30g/l et/ou une infiltration de la moelle osseuse par des cellules lymphoplasmocytaires supérieure à 10%, une absence de symptômes d'anémie, d'hyperviscosité, ou de gonflement des ganglions lymphatiques, du foie, de la rate et une absence de symptômes constitutionnels.

Le Dr. Kyle a participé dans le Minnesota à une étude sur le long terme (1960-1994) de 213 patients atteints de MGUS à IgM, qui a déterminé le taux d'évolution des MGUS à IgM vers la MW, ainsi que vers d'autres troubles liés, mentionnés précédemment. Les MGUS à IgM tendent le plus fréquemment à progresser en MW plutôt que vers ces autres maladies. Globalement, le taux de progression d'IgM MGUS en MW était d'environ 1,5% par an, alors que le taux de progression de la MW « dormante » vers une MW symptomatique était d'environ 11% par an. Le Dr. Kyle souligna que l'IgM MGUS comme la MW « dormante » ne devaient pas être traitées parce qu'elles peuvent rester stables durant de nombreuses années.

En 1944, le Dr. Jan Waldenström fut le premier à décrire deux patients qui présentaient les caractéristiques de ce que nous savons maintenant être la Macroglobulinémie de Waldenström. Ces patients étaient anémiés, avaient une vitesse de sédimentation élevée, une hyperviscosité (épaississement du sang), et une immunoglobuline de poids moléculaire élevé avait été détectée dans leur sérum.

Environ cinq personnes par million sont diagnostiquées d'une MW chaque année, ce qui en fait une maladie rare. Elle est plus fréquente chez les individus de type Caucasiens que chez les Africains-Américains et survient plus fréquemment chez les hommes que chez les femmes.

Les symptômes typiques sont la faiblesse, la fatigue, les saignements du nez et de la bouche, les troubles de la vision, les infections récurrentes, les engourdissements et fourmillements dans les mains et les pieds. Un examen corporel peut révéler de la pâleur, une hypertrophie du foie et/ou de la rate, un gonflement de ganglions lymphatiques, une hémorragie des vaisseaux sanguins de la rétine. Les fonctions rénales et intestinales sont généralement normales, et il peut se produire rarement des infiltrations pulmonaires et épanchements pleuraux. Les examens de laboratoire révèlent des protéines totales élevées et peuvent faire apparaître des niveaux bas d'hémoglobine, de cholestérol, une vitesse de sédimentation élevée, une numération des globules blancs et plaquettes généralement normales mais parfois basses, et une créatinine indicatrice de la fonction rénale généralement normale. Les lésions ostéolytiques (*destruction du tissu osseux, nt*) sont rares dans la MW, par contraste avec le Myélome Multiple.

Une électrophorèse des protéines sériques (EPS) détecte la présence d'une protéine immunoglobuline monoclonale, et une immunofixation détermine que la chaîne lourde de protéine monoclonale est l'IgM et qu'il existe des chaînes légères de type kappa ou lambda. Bien que 80% des patients MW soient du type IgM-kappa, il semble que cela n'ait pas de signification clinique particulière. De petites quantités de ces chaînes légères, appelées protéines de Bence-Jones, peuvent être trouvées dans l'urine de patients MW mais ne sont généralement pas préoccupantes. Les immunoglobulines IgG et/ou IgA sont généralement diminuées chez les patients MW et environ 5 à 10% présentent des cryoglobulines. Les IgM peuvent aussi être mesurées par néphélométrie plutôt que par EPS, mais étant donné qu'il existe plusieurs procédés cela conduit à des résultats quelque peu différents, et le Dr. Kyle a insisté sur le fait qu'on ne peut comparer des résultats que s'ils ont été obtenus par la même méthode plutôt que de passer d'une méthode à l'autre. Le prélèvement de moelle osseuse et la biopsie sont nécessaires pour un diagnostic définitif de la MW. Le pathologiste verra l'augmentation des lymphocytes et/ou des plasmocytes dans la moelle osseuse, ainsi que l'augmentation des mastocytes. Les cellules types de la MW ont les marqueurs suivants, déterminés par cytométrie de flux : IgM+, CD5-, CD19+, CD20+, CD23-. L'indication de début de traitement est un diagnostic de MW par détection d'IgM monoclonale, la mise en évidence de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse, et un ou plusieurs des symptômes suivants : faiblesse, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, gonflement de ganglions lymphatiques ou augmentation symptomatique du foie et de la rate, anémie, diminution des plaquettes, cryoglobulinémie symptomatique ou maladie des agglutines froides, neuropathie périphérique symptomatique, et syndrome d'hyperviscosité (saignements de la sphère bucco nasale, troubles de la vision, maux de tête, état d'altération mentale, perte de coordination musculaire, et vaisseaux rétiens en « saucisses »).

Parce qu'il existe une telle variabilité dans les types et degrés de symptômes entre patients, la corrélation entre les niveaux de viscosité sérique et les symptômes est faible. Les patients avec une MW « dormante » devraient être observés sans traitement, et suivis tous les 3 à 12 mois par un examen corporel et une mesure de l'hémoglobine et de l'IgM monoclonale. Le seul niveau d'IgM monoclonale n'est pas une indication de traitement. Les patients MW ne devraient pas être traités sans l'existence d'une anémie significative ou la présence d'autres symptômes.

---

## MW : COMPRENDRE VOS EXAMENS SANGUINS

Par Delva Deauna-Limayo, M.D.  
Responsable de la section Myélome Multiple  
Nevada Cancer Institute

---



Delva Deauna-Limayo, M.D.

Le Dr. Deauna-Limayo a présenté l'étude du cas d'un homme, blanc, âgé de 65 ans, qui consulta son médecin pour maux de tête, fatigue, baisse du niveau d'énergie, perte de poids, fourmillements et engourdissements des pieds et des doigts, saignements de nez et troubles de la vue. Lors de l'examen corporel, le médecin trouva le patient pâle et fiévreux, avec des ganglions lymphatiques gonflés dans le cou et aux aisselles, ainsi qu'une augmentation de la taille du foie et de la rate. Les examens de laboratoire révélèrent une numération normale des globules blancs mais une diminution de l'hémoglobine et des plaquettes. Les protéines totales étaient élevées, mais l'albumine basse. Une électrophorèse des protéines sériques (EPS) révéla un pic monoclonal de 30g/l, identifié comme une IgM-kappa. Les immunoglobulines IgG et IgA étaient inférieures à la normale, le dosage de la chaîne légère sérique montra une élévation des kappa à 810 mg/l, la beta2 microglobuline s'élevait à 30mg/l et la viscosité sérique importante à 4 centipoises. Le prélèvement consécutif de moelle osseuse et la biopsie révélèrent une infiltration de 80% de cellules lymphoplasmocytaires et le patient fut diagnostiqué MW. Les manifestations cliniques de la MW sont dues à l'infiltration des cellules lymphoplasmocytaires, à la production d'IgM, ou à une combinaison des deux. Ces conséquences cliniques peuvent être détectées et surveillées de plusieurs façons, l'une d'entre elles étant la Numération Formule Sanguine (NFS) (*CBC Complete Blood Count* ndt). Le plasma, partie liquide du sang, constitue approximativement 55% du volume sanguin total, la part cellulaire comprenant le reste. Ces cellules incluent les

globules rouges, qui transportent l'oxygène ; les plaquettes, qui aident à la coagulation ; et les globules blancs : neutrophiles, éosinophiles, basophiles, monocytes, et lymphocytes. Lorsque l'on réalise une NFS, les quantités de ces différentes cellules sanguines sont mesurées et comparées aux valeurs normales.

Les globules blancs, rouges, et les plaquettes proviennent tous d'une cellule souche précurseur dans la moelle osseuse. Les globules blancs particuliers impliqués dans la MW sont les lymphocytes B ou cellules B. Quand le lymphocyte B mature, il se développe normalement en plasmocyte ou en lymphocyte B mémoire ; cependant, dans la MW, au lieu de progresser normalement, le lymphocyte B arrête sa maturation dans les dernières étapes de son développement et devient un lymphoplasmocyte typique de la MW, qui produit une grande quantité d'anticorps IgM. Ces cellules MW possèdent à la fois les caractéristiques des lymphocytes B et des plasmocytes, d'où leur appellation. Elles peuvent être trouvées dans la moelle osseuse et dans la circulation sanguine, et si elles sont nombreuses dans la moelle osseuse, elles peuvent entraver le développement normal des globules blancs et rouges. Cet encombrement peut à son tour provoquer une diminution du nombre normal de cellules, constaté dans la NFS. Lorsqu'on réalise un prélèvement de moelle osseuse et une biopsie, les cellules MW peuvent être identifiées non seulement par leur aspect, mais par un procédé appelé cytométrie en flux. Cet examen recherche la présence ou l'absence de certains antigènes (appelés antigènes CD) à la surface des cellules et les cellules MW sont habituellement CD20+, CD19+, CD5-, CD10- et CD23-. Un profil chimique aide également beaucoup dans le diagnostic et le suivi de la MW. Les protéines totales d'un patient MW peuvent être élevées, comme dans le cas du patient évoqué ci-dessus, et l'albumine (la protéine plasmatique la plus abondante) peut être basse. Une électrophorèse des protéines sériques (EPS) mesure le pic monoclonal (pic M) dans la région des gammaglobulines identifiée par immunofixation comme IgM (la chaîne lourde des immunoglobulines), en même temps qu'une chaîne légère kappa ou lambda. Il est également possible d'avoir un examen quantitatif mesurant la totalité des immunoglobulines IgM, IgG, et IgA par une méthode différente.

Les patients MW ont le plus souvent des IgM supérieures à la normale, et des IgG et IgA inférieures à la normale. Un examen ophtalmologique est très important pour les patients MW, particulièrement si les IgM sont élevées. Une IgM élevée peut provoquer un épaississement du sang (hyperviscosité). Si le syndrome d'hyperviscosité est présent, les vaisseaux sanguins de la rétine auront une forme de saucisses. L'hyperviscosité apparaît chez environ 30% des patients, avec des symptômes comme les hémorragies rétinienne, les maux de tête, les saignements de nez, le souffle court et une confusion mentale. La viscosité de la partie sérique du sang peut être mesurée – la viscosité sérique normale est d'environ 1,4 à 1,8 centipoises. Lorsqu'elle augmente jusqu'aux environs de 4

centipoises, le risque de syndrome d'hyperviscosité s'accroît. D'autres examens peuvent être utilisés pour surveiller la MW, incluant la beta2 microglobuline et l'analyse des chaînes légères sériques. La beta2 microglobuline est une protéine de surface des cellules, et son augmentation est une indication de l'augmentation de la charge tumorale. Le dosage des chaînes légères mesure la quantité de chaînes légères kappa et lambda qui font partie de la structure de l'immunoglobuline. Leur accroissement est également un autre indicateur de la charge tumorale.

---

## POURQUOI LES PATIENTS MW ONT-ILS DES IgM ELEVEES ?

Par Stephen A. Ansell, M.D, PHD.  
Professeur Associé de Médecine  
Mayo Clinic, Rochester, MN.

---



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

Pourquoi les patients MW ont-ils des niveaux d'IgM élevés ? Dans sa présentation, le Dr Ansell examina les causes expliquant une IgM élevée, les symptômes qu'elle provoque, et les traitements utilisés pour réduire les concentrations lorsqu'elles deviennent trop élevées. Il donna également un aperçu des mécanismes qui conduisent à des concentrations élevées d'IgM.

Lorsque l'organisme détecte une substance étrangère (antigène), il signale aux lymphocytes B de commencer à se diviser et se différencier en plasmocytes qui fabriquent des anticorps (immunoglobulines). L'IgM est normalement la première immunoglobuline produite. L'IgM est une immunoglobuline à large spectre qui peut réagir rapidement avec beaucoup d'antigènes. Les anticorps IgG et IgA sont des immunoglobulines beaucoup plus petites et plus « spécialisées » que l'IgM et mieux capables de défendre l'organisme contre des menaces plus spécifiques. Les plasmocytes générées ensuite durant une infection commencent généralement de la fabrication de l'IgM polyvalente vers la production d'IgA ou d'IgG. Cependant, les cellules MW ne sont pas des cellules normales. La malignité de la MW provient de ce que ces lymphocytes B ne réagissent pas normalement aux signaux de l'organisme.

Premièrement, elles ne meurent ou ne se différencient pas comme des cellules normales lorsque l'organisme leur commande et, deuxièmement, elles ne peuvent basculer de la fabrication d'IgM vers celle d'IgA ou d'IgG comme des cellules normales lorsqu'elles se différencient en

plasmocytes L'organisme perd à la fois le contrôle effectif du nombre de cellules MW produites et de la quantité d'IgM que chacune d'elle produit. En fait les cellules MW, non seulement ne produisent que des IgM, mais elles n'en produisent qu'une seule sorte très spécifique. Le terme « IgM monoclonale » est employé pour décrire cette IgM additionnelle chez les patients MW, parce que c'est exactement la même sorte d'IgM qui est générée par des clones de ces mêmes cellules anormales.

Ceci conduit au second point de la présentation du Dr. Ansell, qui fut d'examiner les problèmes qui surviennent lorsque le niveau d'IgM est trop élevé. Il a classé les problèmes liés à l'IgM en trois groupes : les effets sur la circulation, l'interaction avec les tissus corporels lorsqu'elle s'y dépose, et l'activité auto-anticorps.

Les problèmes circulatoires peuvent être causés par l'hyperviscosité. L'hyperviscosité se produit lorsque la concentration d'IgM, un anticorps volumineux, atteint un niveau qui cause un épaissement du sang. Le ralentissement de circulation qui en résulte peut entraîner de nombreux symptômes. Le syndrome de Raynaud (blanchissement ou bleuissement des extrémités) peut apparaître lorsque la circulation est insuffisante pour maintenir les extrémités chaudes par temps froid. Confusion, maux de tête, fatigue et ulcères cutanés peuvent se produire lorsque l'apport d'oxygène n'est pas suffisant pour permettre le fonctionnement correct du cerveau et/ou le maintien en bon état de différents tissus corporels. Les vaisseaux sanguins de l'œil peuvent aussi se dilater (un phénomène aussi appelé dilatation en « saucisses ») et des hémorragies peuvent se produire de même que des saignements des gencives.

Les autres symptômes sont causés par la tendance de l'IgM à adhérer à d'autres substances dans l'organisme – la sévérité et le type de symptômes dépendront de ce avec quoi l'IgM réagit. Il peut s'agir des nerfs, des cellules cutanées, des globules rouges, des plaquettes et autres anticorps. Dans certains cas la réaction conduit à l'accumulation et au dépôt. Les globules rouges peuvent s'accoler en piles que l'on nomme des « rouleaux ». Lorsque l'interaction concerne les plaquettes, le résultat est une thrombocytopénie. L'interaction avec les cellules nerveuses cause la neuropathie périphérique. Si les symptômes liés à l'IgM sont sévères, le moyen le plus rapide pour réduire l'IgM est la plasmaphérèse. C'est seulement une solution temporaire car cela soustrait une partie de l'IgM du flux sanguin, mais n'arrête pas sa production. La maladie sous-jacente doit être traitée pour produire une diminution de l'IgM à long terme. Il y a plusieurs raisons d'envisager la plasmaphérèse. Généralement, si l'IgM et/ou la viscosité sont élevées, et que le patient présente l'un des symptômes évoqués plus haut, on peut envisager la plasmaphérèse. Cela peut aussi être une bonne idée de l'employer par anticipation d'un accroissement temporaire d'IgM lié au traitement, souvent évoqué sous le terme de « flare ».

Dans la partie finale de sa présentation le Dr. Ansell décrit les mécanismes de signalisation de l'organisme qui

provoquent un accroissement d'IgM. Les signaux sont envoyés par la production de composés chimiques appelés cytokines. BLYS (*B-Lymphocyte stimulator*) est une cytokine cruciale pour maintenir l'état normal des lymphocytes B et pour la production d'immunoglobuline. Un excès de BLYS chez les souris est connu pour provoquer un lymphome. BLYS est souvent surexprimée chez les patients MW et on a constaté qu'elle augmentait la production d'IgM des cellules MW. IL-6 (*interleukin 6*) est une autre cytokine importante, souvent associée à une IgM élevée. IL-6 est produite au cours des épisodes inflammatoires que connaît l'organisme. On a observé que cette cytokine cause la prolifération et la différenciation des lymphocytes B tout comme une stimulation de la prolifération des lymphocytes T. Les niveaux d'IL-6 sont souvent élevés chez les patients MW, et on a observé que l'augmentation de cette cytokine pouvait conduire à une augmentation de la production d'IgM par les cellules MW. On a découvert récemment que les patients ayant des niveaux très élevés d'IgM ont des niveaux élevés d'une autre cytokine appelée CCL5. CCL5 est produite par les cellules MW et liée à la production d'IL-6. Il est important de comprendre les relations entre l'IgM et les cytokines telles que BLYS, IL-6 et CCL5 parce que modifier l'une ou plusieurs d'entre elles pourrait fournir de futures options de traitement.

Le Dr. Ansell répondit à plusieurs questions se rapportant à la production d'IgM. Un participant demanda si un traitement anti-IL-6 avait été essayé pour réduire la production d'IgM, et le Dr. Ansell répondit que celui-ci avait montré une activité biologique mais n'avait abouti qu'à un modeste bénéfice clinique. Un autre demanda quelles cellules fabriquaient l'IgM dans la MW, lymphocytes B ou plasmocytes ? La réponse fut que les deux y contribuent – chaque plasmocyte MW produit plus que chaque lymphocyte B, individuellement, mais il y a généralement beaucoup plus de lymphocytes B que de plasmocytes. Des questions furent posées aussi sur la durée habituelle du « flare » induit par Rituxan. Le Dr. Ansell répondit qu'elle varie, mais généralement l'IgM augmente durant une ou deux semaines après le traitement puis diminue au cours du mois suivant. Une autre question concernait les éléments déclenchants qui provoquent une accélération de la maladie. Le Dr. Ansell répondit que l'on ne le savait pas toujours. La progression de la maladie peut se produire en raison d'un changement génétique ou parce que, pour une raison quelconque, l'organisme commence à émettre de nouveaux signaux qui causent la progression de la maladie.

---

## SIGNES, SYMPTOMES ET COMPLICATIONS DE LA MW

Par Marvin Stone M.D.  
Baylor University Medical Center

---



Marvin Stone, M.D.

Les signes et symptômes de la MW peuvent être dus à la prolifération des cellules lymphoplasmocytaires caractéristiques de la MW, ou au niveau de l'IgM monoclonale circulante, ou à la combinaison de ces deux facteurs. Lorsque le Dr. Jan Waldenström décrit pour la première fois deux patients atteints de ce que nous appelons maintenant la MW, il nota que les deux avaient une hyperviscosité sanguine (sang

épais), que leurs symptômes étaient distincts de ceux du myélome multiple - un des patients présentait une cryoglobuline - et qu'une molécule géante dans leur sérum paraissait être la cause de leur hyperviscosité. La molécule géante fut identifiée comme étant une IgM, ou immunoglobuline M, qui est l'une des cinq classes d'immunoglobulines (anticorps) et la première formée après l'exposition à un antigène. L'IgM se développe sous la forme de pentamères, ou structures possédant cinq molécules liées, et est très efficace pour fixer le complément, un groupe de protéines sériques agissant avec les anticorps pour détruire les éléments pathogènes.

La demi vie de l'IgM est approximativement de dix jours, et elle est, pour 80% intravasculaire (en circulation dans le flot sanguin). L'IgM totale (normale et monoclonale) peut-être mesurée par néphélométrie, mais la seule façon de déterminer si une IgM monoclonale est présente est d'effectuer une électrophorèse des protéines sériques (EPS) et une immunofixation. De cette façon, l'IgM monoclonale apparaît sous la forme d'un pic de la courbe dans la région des gammaglobulines de l'EPS, qui peut être identifiée et quantifiée. Dans un prélèvement de sang périphérique de patient MW on peut voir les cellules lymphoplasmocytiques, qui ont à la fois les caractéristiques des lymphocytes et des plasmocytes, et des formations de globules rouges en rouleau. Le rouleau est l'apparence en piles de pièces de monnaie que prennent les globules rouges quand l'IgM du plasma les recouvre et provoque leur agglomération. Dans la moelle osseuse, le pathologiste verra les cellules caractéristiques de la MW, possédant également à la fois les caractéristiques des lymphocytes et des plasmocytes. Pour ces raisons, le MW est une entité distincte caractérisée comme : une infiltration de la moelle

osseuse par un lymphome lymphoplasmocytaire (de bas grade) et une IgM monoclonale.

Les patients MW ont un âge médian de 63 ans et sont plus généralement de sexe masculin que féminin. Les signes et symptômes peuvent inclure faiblesse et fatigue, saignements (sphère oro-nasale), infections récurrentes, dyspnées (souffle court), insuffisance cardiaque congestive, et des symptômes neurologiques divers. Lors d'un examen corporel, le patient peut présenter une pâleur, un purpura (taches cutanées rouges ou pourpres), une lymphadénopathie (augmentation de volume des ganglions lymphatiques), hépatosplénomégalie (augmentation de volume du foie et de la rate) et une dilatation en « saucisses » des veines de la rétine (une indication diagnostique d'hyperviscosité). La moelle osseuse est toujours impliquée dans la MW, et elle présente aussi fréquemment une prolifération de mastocytes. La concentration sérique d'IgM peut varier énormément, et aucun niveau d'IgM ne permet de distinguer clairement entre MGUS (*en français : GMSI, Gammapathie Monoclonale de Signification Indéterminée, nt*) et MW. Les cellules MW caractéristiques ont l'immunophénotype suivant : IgM de surface, CD19+, CD20+, CD22+, et CD79+. Il n'y a pas d'anomalie cytogénétique définie, les lésions lytiques des os (*lésions par perte du tissu osseux, nt*) et les défaillances rénales sont rares. L'une des complications les plus fréquentes de la MW est le syndrome d'hyperviscosité, qui se produit quand les signes et symptômes développés résultent d'une viscosité sérique importante. En plus de la déformation en « saucisses » des veines rétiniennes, ces signes et symptômes comprennent également : des saignements de la peau et des muqueuses, une vue trouble, des maux de tête, des vertiges, une ataxie (défaut de coordination musculaire), une encéphalopathie et la possibilité d'une altération de la conscience. Un niveau d'IgM supérieur à 30g/l expose à un risque élevé de développer un syndrome d'hyperviscosité. La viscosité sérique est mesurée avec un viscosimètre, la viscosité normale est de 1,4/1,8 centipoises, mais l'hyperviscosité est peu probable avant que la viscosité sérique ne dépasse 4 centipoises. [*Cet examen n'est pas pratiqué en France, ndr*] Cependant le niveau d'IgM provoquant le syndrome d'hyperviscosité est variable entre patients. Le traitement le plus rapide (mais d'effet temporaire) pour réduire l'hyperviscosité est la plasmaphérèse. Une autre complication de la MW est la cryoglobulinémie. Les cryoglobulines sont des immunoglobulines qui précipitent ou gélifient à des températures inférieures à celles du corps (37°C) et se re-dissolvent de façon réversible lorsque la température augmente de nouveau. Les cryoglobulines sont présentes chez 10% des patients MW. La cryoglobulinémie peut être provoquée par une seule immunoglobuline monoclonale, ou par une combinaison d'immunoglobulines telle que IgG-IgM qui forment un complexe immun (cryoglobulines mixtes). Certains patients avec cryoglobulinémie n'ont pas de symptômes, mais chez d'autres ils peuvent être significatifs car le complexe anticorps peut affecter la peau (par exemple : bleuissement

ou blanchissement des doigts, des orteils, des lobes des oreilles, de l'extrémité du nez), les articulations, le système nerveux central, les reins, le foie et la rate. La principale prévention de la cryoglobulinémie symptomatique est d'éviter le froid. L'hépatite C joue un rôle causal important dans la cryoglobulinémie mixte. Environ 10% de ces patients évoluent en développant un lymphome à lymphocyte B, comme la MW. On a suggéré que ce type d'exposition chronique à un antigène pouvait être à l'origine du développement d'une population maligne de cellules B productrices d'anticorps monoclonal. Le traitement de l'hépatite C avec l'interféron peut aussi être efficace en réduisant les cryoglobulines aussi bien que la charge tumorale. Une autre complication potentielle de la MW est la maladie chronique des agglutines froides. Dans cette pathologie, les anticorps IgM adhèrent aux antigènes de surface des propres globules rouges du patient lorsque la température est inférieure à 37°C. Bien que l'agglutination froide intervienne à des températures basses et que quelques symptômes puissent être similaires (extrémités bleues ou blanches) à ceux de la cryoglobulinémie, ce n'est pas le même phénomène. Dans les cas sévères de maladie des agglutines froides, une hémolyse des globules rouges peut intervenir, conduisant à un état appelé anémie hémolytique. Les traitements consistent à : éviter l'exposition au froid, utiliser la plasmaphérèse et le rituximab. L'une des conséquences les plus courantes de la MW est la neuropathie périphérique, caractérisée par des engourdissements, des fourmillements et des douleurs aux extrémités. Dans ce cas l'IgM adhère aux composants des nerfs périphériques : la gaine de myéline, ou les cellules nerveuses proprement dites. L'amylose peut être une autre complication de la MW. Elle se produit lorsque tout ou partie de la protéine monoclonale IgM se dépose dans des différents tissus et organes du corps, provoquant dommage et dysfonctionnement. Les symptômes dépendent des tissus ou organes affectés.

Il est important de se souvenir qu'un patient MW ne présentera pas toutes les complications possibles, car l'aspect et le rythme d'évolution de cette maladie varient considérablement entre les patients. Il est aussi important de noter que des complications peuvent survenir non seulement à cause de la maladie elle-même, mais également à cause de certains des traitements utilisés pour la traiter. Il peut d'agir alors d'une diminution des éléments cellulaires de la numération globulaire, d'immunosuppressions/infections, de neuropathie, de thromboses (caillots sanguins) et d'un « flare » d'IgM.

---

## LES TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE ET LEUR ACTION

Par Morie A. Gertz, M.D.  
Président, département de Médecine Interne  
Mayo Clinic, Rochester, MN

---



Morie A. Gertz, M.D.

Il existe différentes indications qui amènent à traiter les patients MW. Elles comprennent : l'anémie (hémoglobine <10g/l), un taux de plaquettes bas, l'hyperviscosité, l'amylose, la neuropathie périphérique symptomatique, la cryoglobulinémie symptomatique ou la maladie des agglutines froides et des symptômes constitutionnels comme la faiblesse, la fatigue, la fièvre, les sueurs nocturnes, les

saignements de la sphère oronasale, une vision trouble, une augmentation du volume du foie ou de la rate, et des ganglions lymphatiques dilatés. Le Dr. Gertz souligna que le niveau d'IgM n'est pas à lui seul une indication de traitement. Il existe plusieurs grandes familles d'options de traitement. Elles incluent les agents alkylants, les purines analogues de nucléoside, et les anticorps monoclonaux. Le Dr. Gertz les compara et exposa la façon dont elles agissent pour traiter la MW.

Les alkylants les plus fréquemment utilisés sont chlorambucil (Leukeran), cyclophosphamide (Cytoxan) et melphalan (Alkeran). Ils obtiennent généralement des taux de réponses de 70%, avec un temps de réponse de 6 à 12 mois. La durée de traitement est de 12 à 24 mois. Plusieurs d'entre eux sont des médicaments oraux qui peuvent être pris durant de longues périodes, et leur coût est relativement bas. Le principal effet secondaire est une myélo-suppression modérée entraînant une baisse de la numération sanguine. L'emploi de ces médicaments peut être toxique pour les cellules souches et peut endommager la moelle osseuse à long terme. Les agents alkylants agissent en interférant avec la division cellulaire. Lorsqu'une cellule se divise, le double enroulement d'ADN doit d'abord se séparer ou s'ouvrir de façon à faire des copies dont chaque exemplaire puisse aller à une cellule fille. La partie fonctionnelle de la molécule d'alkylant adhère aux brins d'ADN fermés, les verrouille et empêche qu'ils se déroulent de nouveau. En conséquence la cellule ne peut plus se reproduire. De cette façon, les agents alkylants empêchent la réplication des cellules MW.

Les purines analogues de nucléoside incluent cladribine (2CdA), fludarabine, et pentostatine. Ces traitements ont des taux de réponse de 70 à 80%, avec un temps de réponse de 1,5 à 5 mois. La durée de traitement est de 2 à 6 mois, et leur coût est moyen. Ils peuvent provoquer une myélo-suppression significative, des infections opportunistes, une toxicité pour les cellules souches, et endommager la moelle osseuse sur le long terme. Les purines analogues de nucléoside agissent sur l'ADN de façon différente des alkylants. La molécule d'ADN est composée de quatre nucléobases qui forment « l'alphabet » de l'ADN. Les combinaisons variées de ces bases donnent les gènes qui codent pour les protéines. Les purines analogues de nucléoside sont des molécules modifiées qui « ressemblent » à certaines de ces bases, trompant les cellules en s'y incorporant à la place de la molécule normale. Lorsque les analogues sont incorporés, les cellules, y compris les lymphocytes B de la MW, ne sont plus capables de se diviser.

L'anticorps monoclonal généralement utilisé dans le traitement de la MW est le rituximab (Rituxan), qui a une réponse partielle de 55% avec un temps de réponse de 3 à 5 mois. La durée du traitement est classiquement de 1 mois (4 perfusions) et son coût est relativement élevé, mais il n'y a pas de myélo-suppression et pas de toxicité pour les cellules souches. A part les réactions lors des perfusions, la complication majeure de l'emploi du rituximab est le flare IgM, un accroissement temporaire du niveau d'IgM. Rituximab cible les protéines CD20 qui se trouvent en surface de toutes les cellules-B, y compris les cellules MW. Une fois attaché au CD20, il attire les composants immunitaires normaux (cellules immunitaires et complément) de l'organisme pour l'aider à détruire le lymphocyte B. Le Dr. Gertz mit en relief les recommandations concernant les thérapies de première ligne émises par le Panel de Consensus du Quatrième Atelier International sur la MW. Ces traitements incluent les thérapies combinées comme CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine et prednisone) ou DRC (dexaméthasone, Rituxan, cyclophosphamide) et les thérapies avec agent unique comme Rituxan, purines analogues de nucléoside, et alkylants. Le Dr. Gertz présenta également un algorithme du Panel de Consensus pour les patients ayant besoin d'un traitement de première ligne. Si un patient est candidat pour une future greffe autologue de cellules souches et que les symptômes qui imposent le traitement sont des cytopénies (diminution de certains éléments de la numération globulaire), le traitement recommandé est DRC ou Rituxan/thalidomide. Si ce sont des symptômes d'hyperviscosité qui imposent un traitement, la recommandation est Rituxan/CHOP ou DRC. Pour les patients non candidats à une greffe médullaire de cellules souches et qui présentent des cytopénies, le traitement recommandé est DRC ou Rituxan/thalidomide. De tels patients qui présentent une hyperviscosité peuvent être traités avec une purine analogue de nucléoside/Rituxan ou purine analogue de nucléoside/Rituxan/cyclophosphamide.

Pour les non-candidats à une greffe médullaire ayant une co-morbidité, qui sont âgés, ou qui ont une maladie qui progresse lentement, Rituxan et/ou chlorambucil est la thérapie préférée. La Mayo Clinic entreprend des recherches supplémentaires pour améliorer le taux de réponse et la durée de rémission en ajoutant lenalidomide (Revlimid) à la thérapie DRC et en étudiant le nouvel anticorps CD20 appelé ofatumumab. D'autres traitements actuellement examinés sont CyBor-D (cyclophosphamide/bortezomib)/(Velcade) dexaméthasone) et Cy-Bor-D/Rituxan. Sorafenib et RAD001 sont des médicaments oraux en cours d'examen qui retiennent particulièrement l'attention, surtout en raison de leur facilité d'emploi. La Mayo Clinic est partie prenante dans une étude majeure de médicaments concernant Rituxan/bortezomib (Velcade)/dexaméthasone et Rituxan/RAD001/dexaméthasone. Le Dr. Gertz croit que la greffe autologue de cellules souches est sous utilisée chez les patients jeunes. Il suggère que ces patients envisagent d'effectuer un prélèvement précoce de leurs cellules souches au cours de leur maladie avant d'avoir reçu de multiples traitements qui peuvent endommager leur moelle osseuse et rendre une future greffe impossible. Il suggère aussi que les patients visitent le site web [www.msmaart.org](http://www.msmaart.org), sponsorisé par la Mayo Clinic, qui expose les recommandations de traitement pour la MW, entre autres maladies.

---

## MONOTHERAPIE RITUXIMAB POUR LA MW

Par Joseph Mikhael, M.D., M.E.D., FRCPC  
Hématologue enseignant  
Mayo Clinic, Scottsdale, AZ

---



Joseph Mikhael, M.D., M.Ed., FRCPC

Le Dr. Mikhael débuta son exposé par un bref rappel sur les cellules sanguines. Il en existe trois types : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Les globules rouges transportent l'oxygène depuis les poumons vers les tissus puis retournent vers les poumons. Les globules blancs font partie du système immunitaire – certains sont gros, certains sont petits, certains combattent en première ligne et les autres les soutiennent. Les plaquettes sont destinées à amorcer le processus de coagulation, et les problèmes de plaquettes peuvent provoquer une tendance aux saignements. Toutes les cellules sanguines sont fabriquées dans une « usine » appelée la moelle osseuse. La moelle osseuse possède de nombreuses cellules différentes, incluant les plasmocytes et les lymphocytes. La

MW est une maladie des ces deux types de cellules - d'où le terme de cellules lymphoplasmocytaires – et le traitement de la MW est fréquemment un hybride des traitements utilisés à la fois pour le myélome multiple et pour le lymphome. Les plasmocytes représentent normalement 1 à 2% de la moelle osseuse. En usant d'une analogie militaire, les plasmocytes constituent l' « Unité des Forces Spéciales », dont le rôle est de fabriquer des anticorps (immunoglobulines) qui sont spécialement conçus pour combattre n'importe quel « ennemi » auquel ils sont exposés, et pour conserver sa trace en mémoire pour le cas où ils seraient à nouveau confrontés à cet « ennemi ». Les anticorps ont une forme en « Y » - une extrémité s'attache à l' « ennemi » et l'autre déclenche d'autres composants du système immunitaire pour le combattre. Comme les « ennemis » du type bactérie par exemple, les cellules cancéreuses ont aussi des cibles qui peuvent être identifiées et détruites par le système immunitaire.

Il existe de nombreuses cibles potentielles à la surface des cellules cancéreuses, et la plus connue est le CD20. Le concept de thérapie par anticorps monoclonal implique de créer un anticorps qui puisse s'attacher à un marqueur de surface comme le CD20 sur une cellule cancéreuse et activer le système immunitaire pour la combattre. Le rituximab fut le premier anticorps monoclonal, et il existe des versions plus « récentes » comme ofatumumab qui cible aussi CD20, ainsi que des anticorps monoclonaux qui ciblent les marqueurs de surface CD52 et CD38 des cellules cancéreuses. Il est important de noter que ces marqueurs de surface se trouvent également sur les cellules saines ; en conséquence rituximab et les autres anticorps monoclonaux ne sont pas des thérapies « parfaites », mais elles ciblent mieux que nombre d'anciens types de traitement. Rituximab en tant qu'agent unique, est une option de traitement valable pour la MW.

Des études récentes sur la monothérapie rituximab et la MW ont indiqué qu'il obtient un taux de réponse d'environ 52% chez les patients non traités et traités antérieurement, mais ce taux sera probablement moindre si le niveau d'IgM est supérieur à 40g/l ou si l'albumine est inférieure à 35g/l. L'emploi de rituximab seul peut être souhaitable dans les circonstances suivantes :

- quand une thérapie combinée peut paraître trop sévère, par exemple pour un patient âgé ou qui a d'autres problèmes
- pour une maladie évoluant lentement ou quand la charge tumorale n'est pas trop importante et ne nécessite pas un contrôle rapide
- pour améliorer la neuropathie associée à la MW
- comme possible traitement de maintenance pour prolonger la durée avant rechute
- comme traitement qui n'abîmera pas les cellules souches dans le cas où une greffe autologue est une option future possible.

Rituximab est généralement administré une fois par semaine durant quatre semaines, bien que d'autres dosages aient été utilisés. La réponse peut-être immédiate ou

différée, et on observe de plus en plus souvent qu'il peut être réutilisé pour un re-traitement lorsque la maladie réapparaît. Les complications comprennent : les réactions aux perfusions, le « flare » d'IgM temporaire, l'augmentation du risque d'infections, et une moindre réponse aux vaccinations.

---

## TRAITEMENT DE SECONDE LIGNE DE LA MW

Par Rafael Fonseca, M.D.  
Mayo Clinic, Scottsdale, AZ

---



Rafael Fonseca, M.D.

Le Dr. Fonseca débuta en déclarant qu'il n'existait pas de meilleure réponse simple pour les patients cherchant une thérapie de seconde ligne de leur maladie. A ce moment il est important pour les patients et leurs médecins de prendre le temps d'examiner les diverses thérapies, les buts de leur traitement, les bénéfices potentiels et les possibles toxicités. Dans le processus de sélection d'un

traitement de seconde ligne, plusieurs principes devraient être pris en considération. Notamment les suivants :

1- Etat de la maladie : Avec quelle rapidité le traitement doit il agir ? Il peut être nécessaire par exemple de baisser rapidement le niveau des protéines, et certains traitements agissent plus rapidement et plus agressivement que d'autres pour y parvenir. Une maladie plus indolente demanderait des traitements moins agressifs.

2- Traitement précédent : Le traitement précédent a-t-il agi ? Quelle a été sa toxicité et comment a-t-il affecté la qualité de vie ? Quelle fut la durée de son bénéfice ? Dans certains cas il peut être possible de réutiliser la première thérapie si elle a donné de bons résultats.

3- Opportunités d'essais cliniques : Les essais cliniques, en plus de l'avancée dans notre connaissance du traitement de la MW, peuvent bénéficier au patient en offrant un traitement qu'il ne pourrait recevoir autrement.

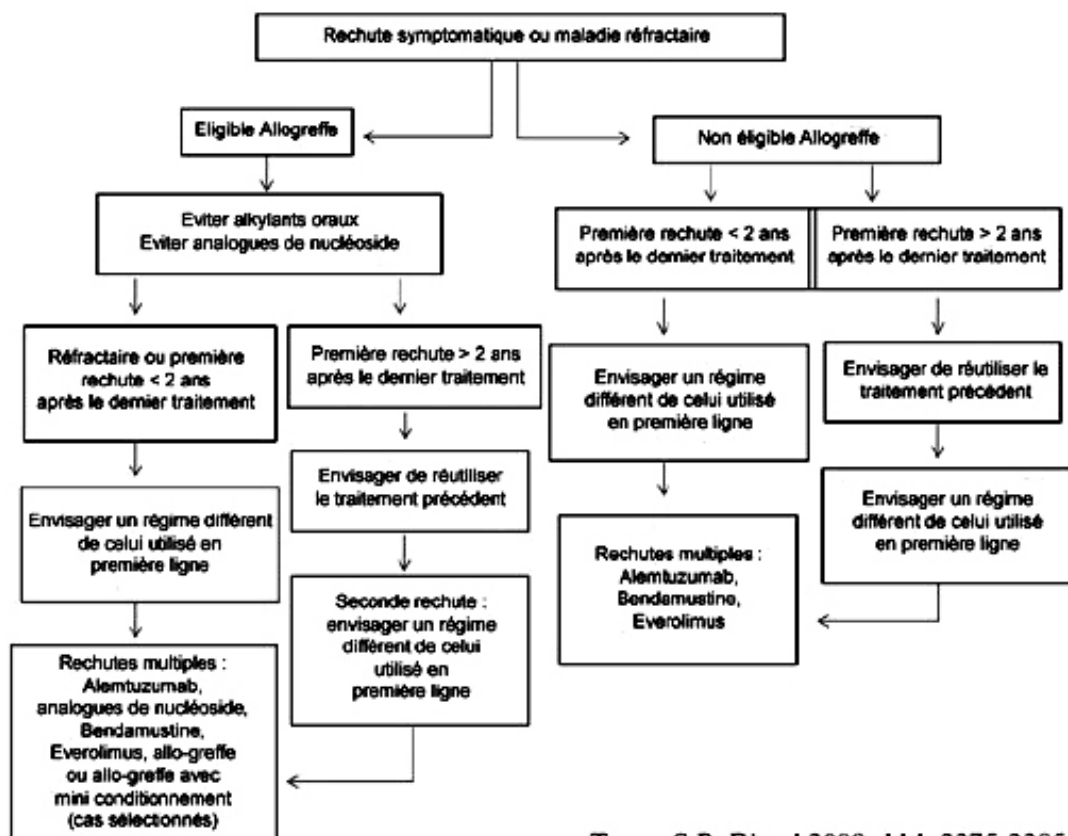
4- Etat de santé : Le patient a-t-il d'autres problèmes qui peuvent affecter le choix d'un traitement particulier ?

Le Dr. Fonseca énuméra plusieurs des thérapies de seconde ligne les plus connues, avec une brève description des bénéfices et toxicités de chacune d'entre elles. Il rappela à tous que ces traitements sont fréquemment donnés en combinaisons. Rituximab (Rituxan) est sûr et bien toléré, ses problèmes majeurs étant liés à la perfusion. Son profil de sécurité à long terme est bon. Tous les traitements ont une toxicité, mais rituximab est un traitement relativement doux. Il peut diminuer la résistance immunitaire d'un

patient, en le laissant plus sujet aux infections. Les purines nucléosides (fludarabine et cladribine) sont généralement bien tolérées à court terme et ont une bonne activité. Le problème majeur de leur emploi est l'immunosuppression qui entraîne des infections opportunistes. Lorsque l'on a reçu ce type de traitement, il faut être suivi de très près pendant au moins un an pour déceler tout signe infectieux. Les alkylants, chlorambucil (Leukeran) et cyclophosphamide (Cytosan), sont fréquemment négligés comme thérapies de seconde ligne, mais peuvent constituer de bonnes options, particulièrement pour des patients âgés qui ont des co-morbidités comme le diabète ou une affection cardiaque. Ils sont globalement bien tolérés et peuvent être pris sous forme de pilules. Le problème principal est la baisse de la numération sanguine. Il y a un petit risque pour les patients recevant des alkylants, de développer une pré-leucémie (myélodysplasie) ou une leucémie sur le long terme. Les alkylants sont de plus en plus combinés à bortezomib (Velcade), et cette combinaison semble agir plutôt bien. Les IMiDs (immunomodulateurs) incluent thalidomide et lenalidomide (Revlimid). Ils sont généralement bien tolérés, quoique lenalidomide comporte un risque d'anémie et que thalidomide peut provoquer une neuropathie périphérique, qui est généralement sensitive, et entraîne des engourdissements mais pas de douleur et qui est parfois définitive. Ces deux médicaments sont pris sous forme de pilules et agissent plus lentement que d'autres traitements. Bortezomib (Velcade) est un nouveau

médicament, injectable et bien toléré. Ses principaux effets secondaires sont des troubles gastro-intestinaux et des neuropathies périphériques. Dans ce cas la neuropathie peut être motrice ou sensitive et peut également être douloureuse. D'autres options sont envisagées pour réduire les risques de développer une neuropathie ; elles incluent de recevoir les injections de bortezomib une fois par semaine plutôt que deux fois selon le protocole généralement appliqué. Bortezomib se combine bien avec d'autres agents. Bendamustine (Treanda) est également un médicament injectable bien toléré qui se combine bien avec rituximab. Cette combinaison se compare favorablement à la thérapie R-CHOP, avec une toxicité moindre. L'expérience avec ce médicament est cependant encore relativement limitée aux USA, mais son emploi progresse. Les autres « poids lourds » et thérapies émergentes qui peuvent être envisagées en traitement de seconde ligne incluent R-CHOP, R-CVP, Campath, la greffe de cellules souches et RAD001 (everolimus). Le Dr. Fonseca précisa que Campath peut provoquer une immunosuppression sévère et n'est pas un médicament qu'il utilise très souvent. La greffe de cellules souches, d'un autre côté, est devenue progressivement plus sûre et peut être une option viable. Le Dr. Fonseca présenta « l'arbre de décision » suivant, extrait d'un article du DR. Steven Treon intitulé « Comment je traite la Macroglobulinémie de Waldenström ». Le Dr. Fonseca utilise ces informations dans sa pratique lorsqu'il envisage une thérapie de seconde ligne pour ses patients.

### Guide de traitement de sauvetage de la MW



Treon, S.P., Blood 2009; 114: 2375-2385

---

## NOUVEAUX TRAITEMENTS POUR LA MW

Par Irene Ghobrial, M.D.  
Harvard Medical School  
Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA

---

On peut faire une analogie entre les voies de signalisation des cellules et des circuits informatiques. Les cellules ont leur propres circuits ou voies moléculaires, et on peut profiter de ces voies pour développer des médicaments qui inhibent la croissance et la survie des cellules tumorales. Pour les cellules cancéreuses, il existe deux façons de se multiplier. L'une est la prolifération active et l'autre la prolongation de la survie en empêchant l'apoptose, un mécanisme qui conduit à la mort cellulaire. La MW est plutôt considérée comme un trouble lympho-accumulatif caractérisé par un échec de mort cellulaire plutôt qu'un trouble de prolifération active. Les cellules MW ont à leur surface des récepteurs qui se lient spécifiquement à des protéines de signalisation particulières provenant de leur environnement, comme les cellules immunitaires et les cellules médullaires stromales, et cette liaison peut déclencher des circuits cellulaires internes qui conduisent à la croissance et à la survie des cellule MW. Parmi ces protéines externes de signalisation figurent : l'Interleukine-6 (IL-6) ; le facteur de croissance IGF-1 ; le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) ; le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF $\alpha$ ) ; le facteur de croissance transformant beta (TGF $\beta$ ) ; le facteur croissance fibroblaste basique (bFGF ou FGF2). Quelques voies de signalisation internes activées par les protéines ci-dessus sont décrites dans cet exposé.

La première est la voie PI3-kinase/Akt/mTOR qui est mise en œuvre par l'enzyme phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). PI3K stimule la phosphorylation de différentes protéines qui appellent alors la molécule Akt. En définitive, Akt commande la croissance et la survie des cellules MW en activant des protéines de signalisation en aval (c'est-à-dire des protéines qui interviennent plus loin le long de la voie). L'inhibiteur de l'Akt perifosine a déjà été essayé contre la MW. Des produits qui placent des barrières le long de cette voie pour inhiber la croissance des cellules MW ont été produits et seront disponibles pour des essais cliniques futurs.

Une autre voie importante est celle du facteur nucléaire kappa-B (NF- $\kappa$ B), qui est une protéine complexe pouvant atteindre le noyau, y activer différents facteurs de croissance et soutenir des mécanismes qui maintiennent la cellule en vie. Bortezomib (Velcade) est le prototype de la classe de médicaments inhibiteurs de protéasome qui ont une incidence sur cette voie. Les histones déacétylases (*cf. Torch, été 2010, p.2*) constituent une autre classe importante

de protéines qui peuvent être ciblées. Nos chromosomes sont enroulés autour de protéines histones qui protègent notre ADN. Pour que l'ADN puisse être transcrit, il doit être démêlé des histones. Un composé chimique qui affecte l'activité des enzymes responsables du démêlage de l'ADN possède le potentiel d'un médicament actif contre le cancer. L'enzastaurin, un inhibiteur de la voie protéine kinase C-beta mérite d'être mentionné, tout comme le rôle des microARNs dans la MW. En fin de présentation sont listés quelques essais cliniques, qui sont ou seront mis en route au cours de l'année qui vient.

**La voie PI3K/Akt et Perifosine.** Si l'on peut bloquer la voie PI3K dans des cellules semblables à celles de la MW en culture cellulaire, et dans des cellules de patients, leur prolifération peut également être bloquée. Inversement, bloquer cette voie ne paraît pas faire obstacle au développement des cellules-B normales, ni à celui des cellules normales issues des cellules progénitrices de la moelle osseuse. Perifosine, un inhibiteur d'Akt, a été utilisé dans un essai clinique de Phase II comprenant des patients MW en rechute ou réfractaires. Le nombre médian de traitements antérieurs était de trois. Perifosine a été donné oralement durant 6 cycles de 28 jours. Les toxicités les plus courantes ont été gastro-intestinales (nausées, vomissements et diarrhées) car le tractus gastro-intestinal paraît être la zone la plus sensible aux inhibiteurs de PI3K/Akt. Les autres effets secondaires incluaient anémie, baisse des globules blancs, poussées d'arthrite. 35 % des patients ont répondu à Perifosine – 11% ont eu une réponse partielle (au moins 50% de réduction de la charge tumorale) et 24 % une réponse minimale (moins de 50% de réduction de la charge tumorale) ; 54% ont connu une stabilisation de la maladie. De façon similaire aux résultats obtenus dans des études antérieures avec d'autres régimes de traitement, les patients de cette étude qui avaient un niveau de  $\beta$ 2-microglobuline supérieur à 35mg/l ont eu une survie sans rechute plus courte que les patients avec des niveaux de  $\beta$ 2-microglobuline inférieurs. L'une des façons de contrôler qu'un médicament atteint ou non sa cible est l'étude de l'expression génique. Des tableaux contrôlant des milliers de gènes sont utilisés pour détecter quels gènes particuliers sont sous-exprimés ou surexprimés. L'étude perifosine révéla que le traitement avait une incidence sur certains gènes qui auraient autrement donné des signaux de croissance ou de survie aux cellules MW par des voies intracellulaires et par des récepteurs de surface. L'évaluation des protéines médullaires est corrélée à l'expression génique. Dans la voie PI3K/Akt, l'une de ces protéines est GSK (glycogen synthase kinase) qui est importante pour la croissance et la survie des cellules MW. A la fin de l'étude perifosine, une diminution de l'expression de GSK fut trouvée à la fois par définition du profil d'expression de gène et par examen au microscope de lames de moelle osseuse colorées par immunochimie.

**Le Complexe mTOR et RAD001.** Le Complexe mTOR, qui reçoit de nombreux signaux de croissance, particulièrement ceux de l'environnement cellulaire

externe, se trouve en aval de la voie PI3K/Akt. Les protéines mTOR (mTOR elle-même ainsi que plusieurs protéines associées) deviennent normalement phosphorylées (des groupements phosphate s'attachent à la protéine), jusqu'à ce qu'elles deviennent actives. RAD001 (everolimus) bloque cette activation de mTOR et inhibe l'activation du complexe, mais ne bloque pas l'activité de p-PTEN, un enzyme phosphatase qui déclenche l'apoptose. Dans des études pré-cliniques, lorsque des cellules MW furent étalées sur des cellules stromales de moelle osseuse, elles se développèrent plus activement. Cependant, lorsque RAD001 fut ajouté, la croissance des cellules MW fut inhibée. De plus, on trouva que la production intracellulaire de protéines caractéristiques de l'activation de PI3K/Akt était supprimée en présence de RAD001. Un essai en Phase II de RAD001 chez des MW en rechute ou réfractaires a été mené au Dana-Farber en collaboration avec la Mayo Clinic. Le nombre médian de traitements antérieurs était de trois. Des irritations de la bouche ont été un effet secondaire fréquent. Quelques patients ont montré une diminution des globules rouges et blancs, et quelques uns présentèrent aussi une congestion pulmonaire (inflammation des poumons) que l'on croit être d'origine immunitaire. 40 % des patients ont eu une réponse partielle et 30% une réponse minimale. La grande majorité des patients ont connu une diminution significative du niveau d'IgM. Pour certains, on a constaté une réduction des niveaux d'IgM sans réduction de la charge tumorale médullaire. Pour cette raison, les biopsies médullaires sont de plus en plus utilisées dans les essais cliniques pour évaluer la maladie résiduelle.

**La voie du Facteur Nucléaire Kappa B et les inhibiteurs de protéasome.** Alors que la voie NF- $\kappa$ B était initialement le seul endroit où l'on pensait que Velcade exerçait ses effets, il est devenu évident que d'autres facteurs, comme son effet sur le microenvironnement de la moelle osseuse, sont importants dans le myélome multiple comme dans la MW. Le Dr. Ghobrial a récemment achevé un essai de Velcade + Rituxan dans la MW en rechute ou réfractaire. Velcade était donné seulement une fois par semaine (à un dosage un peu supérieur à celui donné deux fois par semaine dans l'essai précédent) dans l'espoir que cela préserverait l'activité du médicament tout en minimisant la neuropathie qui survient fréquemment chez les patients MW qui le reçoivent. Velcade fut donné durant 6 cycles, avec ajout de Rituxan dans les cycles 1 et 4. Le taux de réponse global fut de 83%. 6 % des patients ont eu une réponse complète (absence complète des marqueurs de la maladie), 48% ont eu une réponse partielle, et 29% une réponse minimale. Après un suivi de deux ans, 23% des patients ont rechuté. L'incidence des neuropathies fut réduite à 10% en comparaison des 30% comme c'était le cas avec Velcade bi-hebdomadaire. Cependant, il y a eu une plus grande incidence de « flare » induit par Rituxan (20%) avec Velcade une fois par semaine qu'avec Velcade deux fois par semaine (9%). De plus, le taux de réponse complète décru de 22% dans l'étude précédente à 6% dans cette étude.

Le Dr. Ghobrial dirige maintenant une étude séquentielle Phase I et Phase II de RAD001 + Rituxan + Velcade. Cette étude vient juste de débiter à Dana-Farber. Les patients recevront d'abord RAD001 + Rituxan. Si ces patients vont bien, ils recevront alors Velcade en plus des deux autres médicaments. Cette première phase déterminera les programmes de dosages sans danger de ces médicaments. Si la Phase I se déroule bien, l'étude de la Phase II débutera. Les patients à faible risque recevront RAD001 + Rituxan. Les patients à hauts risques recevront les trois médicaments. Le niveau de risque des patients est déterminé conformément au score IPSS pour la MW (*International Prognostic Scoring System*) de Morel.

Carfilzomib et NPI-0052 sont deux nouveaux inhibiteurs du protéasome. Ces agents sont actuellement en essais pour des cancers variés, y compris le myélome multiple. Les études pré-cliniques suggèrent que les inhibiteurs du protéasome peuvent être plus efficaces si deux produits différents de cette même classe de médicaments sont donnés en combinaison, tels que bortezomib + NPI-0052. On appelle cela un double-ciblage du protéasome.

**Inhibiteurs des HDAC (LBH589).** Inhiber les enzymes histone deacetylase bloque le démêlage de l'ADN, l'exposant à la transcription. Dans la lignée cellulaire WM-like BCWM.1 (dérivée de culture à long terme de cellules médullaires néoplasiques de patients MW) et dans les cellules provenant de trois patients MW, l'histone deacetylase était surexprimée. Le nouveau médicament LBH589 bloque cet enzyme. Un essai de Phase II de LBH589 dans la MW rassemble des patients au Dana-Farber, au Rocky Mountain Cancer Center de Denver, Colorado, et au Hackensack Medical Center de New Jersey. Vingt patients sont actuellement enrôlés au Dana-Farber ; l'objectif est de réunir au total 37 patients. A ce jour, au Dana-Farber, de très fortes réponses ont été observées chez quelques patients, avec, notamment, des réductions d'IgM très significatives. Les effets secondaires relevés sont : fatigue, diarrhées, nausées, et baisse des plaquettes.

**La voie de l'inhibiteur de PKC Enzastaurin.** Enzastaurin est un inhibiteur de la protéine kinase C beta (PKC $\beta$ ), en aval de la voie Akt/mTOR. Un essai de Phase II d'enzastaurin pour des patients en rechute ou réfractaires a été conduit au Dana-Farber sous la direction du Dr. Ghobrial. C'est un médicament oral donné quotidiennement. Trente sept patients ont reçu le médicament ; le taux de réponse global a été de 30%, et beaucoup de patients ont eu une stabilisation de la maladie durant une période prolongée. Dans l'avenir, enzastaurin pourrait être utilisé avec un autre médicament, par exemple Rituxan. Etant donné qu'il est bien toléré, il pourrait aussi être utilisé comme traitement de maintenance.

**MicroARNs.** Les microARNs (miARNs) constituent un des moyens de régulation des gènes. Ce sont des fragments d'ARN d'environ 21 nucléotides de long. Ils peuvent se lier en divers points particuliers de l'ARN qui a été transcrit de l'ADN, empêchant que l'ARN soit transformé en protéine. On estime que 5 à 30% des gènes humains

peuvent être régulés par les microRNAs. On a déjà beaucoup étudié les microRNAs dans les cellules de leucémie lymphoïde chronique, en les comparant aux cellules normales. Les puces à ADN, désormais disponibles permettent l'évaluation d'environ 800 microRNAs. Parmi ceux-ci, l'équipe du Dr. Ghobrial a identifié plusieurs microRNAs qui sont surexprimés dans la MW. D'un point de vue pronostique, leur surexpression est corrélée avec la sévérité de la maladie telle que mesurée sur l'échelle de Morel.

L'un des microRNAs surexprimés, miRNA-155, exerce son effet en aval de la voie PI3K/Akt et il est régulé par cette voie. Les études menées in-vitro avec la lignée cellulaire BCWM.1 ont montré qu'un médicament anti-miRNA-155 diminuait la prolifération de ces cellules tumorales, mais n'affectait pas leur survie. Dans l'avenir, on espère que les médicaments anti-RNA pourront être utilisés pour réduire la prolifération cellulaire et, employés en combinaison avec d'autres médicaments, qu'ils seront capables d'affecter également leur survie.

**Direction des essais futurs en 2010/2011.** En se basant sur les résultats acquis par les différentes études décrites ci-dessus, les essais cliniques qui sont en cours ou le seront prochainement, incluent : {RAD001 + Rituxan} – {RAD001 + Rituxan + Velcade} – LBH589 – BEZ235, INK128 (un inhibiteur de mTOR plus puissant que RAD001) – {RAD001 + LBH589}.

*(Cet article a été présenté lors de l'Ed Forum par le Dr. Treon, au nom du Dr. Ghobrial)*

---

## EN NAVIGANT DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Par Gwen Nichols, M.D.  
Responsable Médecine Translationnelle  
Hoffman-LaRoche

---



Gwen Nichols, M.D.

Le Dr. Nichols centra son exposé sur les raisons et la façon dont sont réalisés les essais cliniques, et pourquoi ils sont importants pour les patients. Elle débuta en déclarant que, en tant qu'employée d'une firme pharmaceutique, elle ne commenterait l'emploi d'aucun produit spécifique, approuvé ou non, et ne mentionnerait aucun essai clinique particulier.

Afin de débattre des essais cliniques, il est important de comprendre le processus de développement des médicaments. Lorsqu'un nouvel agent est conçu ou découvert en laboratoire, il doit d'abord être

testé sur sa capacité à détruire les tumeurs in vitro, c'est-à-dire dans un tube à essai. S'il se montre quelque peu prometteur, il doit être testé plus avant pour voir s'il peut être synthétisé, purifié, et fabriqué sous une forme qui puisse être donnée aux patients. S'il satisfait ces essais techniques, il peut être essayé par sécurité sur des animaux. Une déclaration d'Investigational New Drug (IND, *recherche de nouveau médicament, nt*) est alors faite à la Food and Drug Administration (FDA, *Administration des Aliments et Médicaments, nt*). Elle est suivie par des années de tests sur la sécurité et l'efficacité, et de réunions avec la FDA pour rendre compte des progrès et obtenir l'approbation de continuer plus avant. Finalement un médicament sera considéré comme prêt pour des essais cliniques et soumis à l'Institutional Review Board (*Bureau d'examen institutionnel, nt*) pour un examen éthique. Il existe trois phases dans les essais cliniques. Les essais de Phase I impliquent généralement 50 patients environ pour déterminer la sécurité du médicament. Les essais de Phase II impliquent 100-200 patients et concernent l'efficacité et le dosage. Les essais de Phase III, impliquent des centaines de patients, comparent le nouveau médicament aux autres traitements standards ou à des placebos pour déterminer s'il est plus efficace que d'autres traitements disponibles.

Les essais cliniques de Phase III randomisés sont particulièrement difficiles à faire pour la MW parce que beaucoup de patients doivent être recherchés et admis. Après que les essais cliniques soient achevés et qu'une demande d'approbation s'appuyant sur tous les résultats de recherches cliniques soit déposée, une décision formelle d'approbation de la FDA peut encore exiger des années. En bref, l'approbation d'un médicament est un processus long, lourd, et coûteux. Il peut prendre une douzaine d'années et des centaines de millions de dollars. Il faut beaucoup de patients volontaires pour des essais de sécurité et d'efficacité.

La plupart des nouveaux médicaments échouent à terminer sur les étagères...

En conséquence, une maladie avec des patients peu nombreux pour participer aux essais et pour acheter les médicaments peut faire que la recherche de nouveau médicament ne soit pas rentable pour une firme pharmaceutique. Une façon d'aider à réduire cette difficulté est la déclaration de médicament orphelin (*médicament pour maladie orpheline, nt*), qui offre des incitations (*financières, ndt*) aux firmes pharmaceutiques pour développer des traitements destinés aux maladies rares. Une maladie rare (comme la MW) est classée comme telle au titre d'un Congressional Orphan Drug Act (*Loi sur un médicament pour maladie orpheline votée par le Congrès, nt*) et définie comme affectant moins de 200.000 personnes aux USA. Au total, il existe presque 7.000 de ces maladies rares, qui affectent au total 25 à 30 millions de personnes. Les médicaments orphelins représentent moins de 15% de tous les médicaments approuvés par le FDA. Heureusement il existe une autre voie de traitement des maladies rares : l'emploi de médicaments non approuvés : *off-label*, (*médicament utilisé à titre expérimental*

*dans une indication non autorisée, nt*) Ceci inclut les médicaments qui ont été approuvés par la FDA mais pour une maladie différente, comme les médicaments approuvés pour d'autres lymphomes et utilisés pour traiter les patients MW. Aux USA, la moitié de la chimiothérapie est en emploi non approuvé. L'emploi de médicaments non approuvés dépend de la bonne volonté des compagnies d'assurances pour payer, ce qui en retour dépend en partie de l'information concernant la sécurité et l'efficacité du traitement de patients pour lesquels il n'a pas été conçu à l'origine. De plus, lorsque des médicaments non approuvés sont utilisés, les patients peuvent éprouver différents effets secondaires et différents résultats, mais l'information valide qui pourrait aider d'autres patients est souvent perdue parce qu'elle n'a pas été enregistrée. Cette lacune est en partie comblée aux USA par les Centers for Medicare and Medical Services (CMS). Les lois fédérales exigent du programme Medicare (*qui prend partiellement en charge la couverture sociale des personnes âgées de plus de 65 ans satisfaisant à certaines conditions, ndt*) de payer pour l'utilisation de médicaments non approuvés dans le cas d'un cancer spécifique, si il est répertorié dans un Recueil de médicaments agréés, ou si au moins deux articles d'une revue soumise à un comité d'experts approuvent son emploi. Les compagnies d'assurances peuvent alors être contraintes à payer, et beaucoup d'états ont des lois exigeant que les assureurs couvrent l'utilisation des médicaments non approuvés. Mais l'approbation par la FDA comme l'inscription dans le Recueil de médicaments agréés exigent des essais cliniques. Il est crucial pour les patients MW de participer aux essais cliniques. Certains bénéficieront directement de médicaments gratuits. D'autres vont en bénéficier parce que leur assureur exige une approbation FDA ou l'inscription dans le Recueil de médicaments agréés, qui exigent tous deux des essais. Tous ont besoin de la sécurité d'une compréhension des différences entre la MW et d'autres maladies lymphoïdes malignes. Comment les patients MW peuvent-ils avoir des informations et accéder aux essais cliniques ? L'information est directement accessible sur [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov); le site web IWWMF [www.iwwmf.com](http://www.iwwmf.com) et auprès de son propre médecin. Sur le web, il faut chercher dans les rubriques lymphome et troubles lymphoïdes ainsi que MW.

(En France : [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials\\_ClinicalTrials\\_Simple.php?lng=FR&LnkId=10313&Typ=Pat](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials_Simple.php?lng=FR&LnkId=10313&Typ=Pat) )

Quand un patient envisage de rejoindre un essai clinique il y a plusieurs questions qui doivent être posées à son médecin et à ceux qui réalisent l'essai. Quelle est la justification scientifique de l'emploi d'un tel médicament pour la MW ? A-t-il été utilisé sur des humains auparavant et quels sont les effets secondaires attendus ? Le coût du traitement des effets secondaires sera-t-il couvert ? Comment le traitement est-il administré et durant combien de temps ? Combien de rendez-vous de suivi, d'exams sanguins, de biopsies et autres tests seront-ils nécessaires ? Il existe maintenant un intérêt nouveau pour les « Soins de santé personnalisés ». Des médicaments sont développés pour certaines catégories de patients, ou pour réduire certains effets secondaires. Certains traitements peuvent être des cocktails d'inhibiteurs spécifiques à la place de toxiques qui endommagent toutes les cellules. Ce concept peut aider les patients atteints de la MW ou d'autres maladies orphelines, mais peut aussi rendre plus difficile d'augmenter le nombre de patients nécessaires pour participer aux essais cliniques. Cela exigera des coopérations d'efforts par des groupes tels que l'IWWMF pour plaider la recherche de médicaments ciblés sur leur maladie et pour aider à identifier et recruter des patients ayant différentes caractéristiques définies de façon à accélérer le développement de médicaments. De tels groupes peuvent travailler avec les chercheurs MW qui approcheront ensuite l'industrie pharmaceutique avec un « concept éprouvé » pour ce type de développement de médicament. Une autre difficulté du développement de médicaments est que les firmes qui soutiennent les essais cliniques ne recueillent que les résultats relatifs aux effets de leur propre médicament ; en conséquence, les chercheurs n'ont pas les informations des patients qui aideraient à appuyer le concept de médicament personnalisé. Le développement d'une base de données de patients indépendante, pour la MW, constituerait un outil important pour plaider et concevoir des essais cliniques sur la MW, et le développement effectif de nouveaux traitements.

## **RETENEZ LA DATE !**

**LE PROCHAIN FORUM EDUCATIF IWWMF SE TIENDRA DU 24 AU 26 JUIN 2011**

**AU RADISSON PLAZA HOTEL DE MINNEAPOLIS, MINNESOTA.**

**LE PROGRAMME ET LES MODALITES D'INSCRIPTION SERONT BIENTOT PRECISES.**

---

## THERAPIES ALTERNATIVES POUR LA MW : VACCINS ET LYMPHOCYTES T

Par Julie Nielsen, Ph.D.

Trev & Joyce Deeley Research Center, Columbia Cancer  
Agency  
Victoria, Colombie Britannique, Canada.

---



Julie Nielsen, Ph.D.  
et l'Administratrice Cindy Furst

L'immunothérapie est une méthode relativement nouvelle de traitement du cancer. Le système immunitaire possède de nombreux types de cellules et tissus pour nous protéger des bactéries, des virus, et même du cancer. Les cellules anti-infectieuses de la partie innée du système immunitaire -

cellules tueuse naturelles, *nt*), macrophages, neutrophiles basophiles, éosino-philes...- reconnaissent les substances étrangères, mais sont très générales dans leur réponse. Elles transmettent également des signaux à la partie adaptative du système immunitaire (lymphocytes B et lymphocytes T), qui développent alors une réponse très spécifique à une infection initiale et peuvent réagir très rapidement si la personne est ensuite réinfectée par la même substance étrangère. Cette propriété du système immunitaire adaptatif permet à la vaccination d'être un moyen très efficace de protéger de certaines infections. Le présent exposé se concentre sur les lymphocytes T et les thérapies anticancéreuses basées sur les lymphocytes T.

Les lymphocytes T reconnaissent, en particulier, des petits fragments de virus appelés peptides – chaque clone de cellule-T reconnaissant un peptide très spécifique. Il existe environ 25 millions de clones différents de lymphocytes T qui reconnaissent les peptides viraux et peuvent attaquer et détruire toute cellule attaquée par un virus. De la même façon, les lymphocytes T peuvent aussi lutter contre les cellules cancéreuses. Une étude sur le cancer ovarien a montré que les patientes qui avaient de nombreux lymphocytes T dans leur tumeur lors du diagnostic tendaient à survivre plus longtemps que celles qui n'en avaient pas, car les lymphocytes T combattaient leur cancer. Que peut-on faire pour accroître la réponse immunitaire des lymphocytes T chez les patients qui ont peu de lymphocytes T dans leurs tumeurs ? Comment leurs lymphocytes T peuvent-ils être améliorées pour reconnaître les cellules cancéreuses et les attaquer ? De nombreuses méthodes ont été essayées, certaines avec plus de succès

que d'autres. Notamment l'injection de facteurs de croissance des lymphocytes T, comme l'interleukine-2 (IL-2), le développement de vaccins, et la thérapie adoptive de lymphocytes T. Les facteurs de croissance et les vaccins s'appuient sur la capacité du système immunitaire du patient à développer une réponse aux cellules cancéreuses ; en conséquence son système immunitaire doit être en relativement bonne condition. Ceci peut s'avérer difficile chez les patients ayant reçu plusieurs traitements de chimiothérapies, qui affaiblissent le système immunitaire.

Dans la thérapie vaccinale, les lymphocytes T reconnaissent quelque chose d'unique dans la tumeur d'un individu, qui est différent de ses cellules normales – dans le cas l'un lymphome à lymphocytes B ceci peut être la portion variable de l'immunoglobuline monoclonale produite par les cellules du lymphome du patient. Cette portion variable est appelée l'idiotype de la tumeur. Les vaccins anti-idiotypiques ont été évalués au cours d'essais cliniques pour le lymphome folliculaire, avec quelques résultats positifs, mais pas de guérison. Il y a aussi un espoir de traitement par vaccin anti-idiotypique du myélome multiple, et la MW pourrait également être candidate. La thérapie adoptive par lymphocytes T possède un avantage sur les facteurs de croissance des lymphocytes T et les vaccins parce qu'elle ne dépend pas pour agir de la santé du système immunitaire du patient. Elle requiert que des lymphocytes T réactifs à la tumeur puissent être identifiées ; puis ces lymphocytes T sont prélevées, fortement amplifiés en laboratoire, et re-transfusées au patient dans l'espoir que ce nombre accru de lymphocytes T va circuler dans l'organisme et éliminer la maladie résiduelle. Chez les humains, cette thérapie a été utilisée dans des essais cliniques pour le mélanome métastatique et a obtenu une régression tumorale chez environ 50% des patients. De nouvelles immunothérapies pour la MW pourraient être basées sur une approche vaccinale anti-idiotypique ou une approche adoptive des lymphocytes T. Une bonne cible devrait d'abord être identifiée, ensuite les lymphocytes T reconnaissant cette cible devraient être identifiés, cette dernière étant indispensable pour la thérapie adoptive lymphocytes T mais également importante pour une thérapie vaccinale. Idéalement, pour obtenir la meilleure réponse il devrait y avoir plus d'une cible dans la tumeur- cela peut inclure l'idiotype, tout comme de nouvelles cibles identifiées au moyen de techniques de pointe pour le séquençage de l'ADN. En conséquence, la prochaine génération d'immunothérapie prélèvera un échantillon de la tumeur, identifiera toutes les mutations dans cet échantillon, personnalisera un vaccin ciblant toutes les mutations, et stimulera les lymphocytes T anti-tumeur spécifiques, de façon à éliminer les cellules de la tumeur. La *British Columbia Cancer Agency*, avec l'appui financier de l'IWFM du Canada, effectue des recherches sur cette immunothérapie pour la MW. La première cible candidate pour ce traitement est le gène EZH2, qui est muté chez 27% des patients à lymphomes folliculaires et 44% des patients atteints de lymphome B diffus à grandes cellules.

Le groupe est actuellement en train d'examiner si cette mutation particulière est aussi une cible valide pour la MW. En plus de l'évaluation de cette mutation, il examine aussi d'autres mutations qui pourraient être des cibles potentielles, pour identifier des lymphocytes T spécifiques de tumeurs, qui puissent être améliorés pour mieux détruire les cellules cancéreuses.

---

## AVANCEES DANS LES TRAITEMENTS DE LA MW

Steven P. Treon, M.D., M.A., Ph.D.  
Directeur du Bing Center for Waldenström's  
Macroglobulinemia  
Dana-Farber Institute Harvard Medical School,  
Boston, MA

---



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

Le Dr. Treon commença son intervention par les Recommandations du Panel de Consensus pour débiter une thérapie de la MW, qui sont les suivantes :

- Hémoglobine < 100g/l si la cause en est la maladie
- Plaquettes  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  si la cause en est aussi la maladie.
- Hyperviscosité symptomatique (> 4ctp). (Ce dosage n'est pas pratiqué en France ndt).

- Neuropathie périphérique symptomatique.
- Cryoglobulinémie symptomatique, agglutines froides, amylose ou troubles immunitaires symptomatiques liés à la maladie.

Le Dr Treon aborda ensuite un certains nombres de points importants en rapport avec les traitements actuellement prescrits ou qu'on envisage d'utiliser pour la MW.

**L'anémie dans la MW.** L'anémie est l'un des motifs les plus fréquents de traitement. Elle peut être due à plusieurs facteurs, parmi lesquels : encombrement des cellules normales de la moelle, niveau élevé d'IgM qui provoque un effet de dilution du sang, hémolyse, effet secondaire d'une thérapie, et déficience en fer à cause de l'augmentation d'une substance appelée hepcidine. IL-6, une molécule de signalisation, dirige la production d'hepcidine, et les niveaux d'IL-6 tendent à s'élever avec l'augmentation de la charge tumorale. Lorsque l'hepcidine augmente, elle excite les macrophages à englober le fer et elle réduit son absorption dans l'intestin. En conséquence, plus l'hepcidine est élevée, plus l'hématocrite est bas. Plutôt que d'utiliser une approche précipitée pour traiter la MW si le symptôme principal du patient est l'anémie, on

peut envisager de traiter une déficience en fer avec du fer intraveineux plutôt que par voie orale et retarder ainsi ou éviter une chimiothérapie.

**Rituximab.** L'emploi de rituximab pour la MW a progressé avec le temps, et il est considéré aujourd'hui comme le traitement principal de la MW. Il est important que les médecins comprennent la signification du flare d'IgM, un phénomène qui peut être induit par l'emploi de rituximab. Une augmentation de l'IgM après rituximab ne signifie pas nécessairement que le traitement du patient est en train d'échouer. Cela nécessite cependant une surveillance, de façon à ce que le patient ne développe pas de complications provenant d'une hyperviscosité due au flare. Il a été démontré que rituximab en combinaison avec d'autres médicaments aboutit à une amélioration du taux de réponse. Le rituximab standard (x 4 doses) donne 25-30% de réponses ; rituximab étendu (x 8 doses) en donne 40-45%, et rituximab en thérapie combinée aboutit à 70-90% de réponses. Les réponses complètes (absence complète de marqueurs) sont également plus fréquentes avec rituximab en thérapie combinée. L'un des buts de la recherche sur les traitements est d'augmenter le taux de réponses complètes. La survie sans rechute est d'autant meilleure que la réponse est bonne ; c'est-à-dire plus la maladie est en échec. La réponse à la thérapie rituximab dépend considérablement de notre génétique. On a montré que le polymorphisme FcγRIIIA sur les cellules immunitaires d'un patient peut avoir un impact significatif sur les taux de réponse. Les patients disposent maintenant d'un test pour ce polymorphisme génétique, proposé par une société nommée PGxHealth. Les chercheurs tentent actuellement de fabriquer une version améliorée de rituximab qui agisse bien pour les patients qui n'ont pas ce polymorphisme favorable.

**Analogues de nucléoside.** Le suivi à long terme de patients a abouti récemment à des découvertes concernant le traitement avec analogues de nucléoside comme fludarabine et cladribine. Les patients ainsi traités ont sept fois plus de risque de développer une transformation en lymphome agressif et trois fois plus de risque de développer une myélodysplasie ou une leucémie myéloïde aiguë. La bonne nouvelle est que si une transformation en lymphome agressif se produit, les patients peuvent être efficacement traités en employant la thérapie de sauvetage CHOP-R.

**Agents immunomodulateurs.** Thalidomide et lenalidomide (revlimid) sont des médicaments immunomodulateurs qui excitent les cellules immunitaires du patient pour détruire les cellules tumorales qui sont exposées à rituximab. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés en utilisant ces deux médicaments. Malheureusement thalidomide a causé des neuropathies périphériques chez 44 % des patients MW, bien que ceci puisse être amélioré en ajustant les doses. Les patients recevant lenalidomide ont connu des baisses d'hématocrite catastrophiques. Ces effets secondaires montrent l'importance décisive d'inclure des patients MW dans les essais cliniques et de ne pas supposer que bénéfiques et

effets secondaires du traitement seront les mêmes chez les patients MW que chez les patients ayant des maladies apparentées. Pomalidomide est un nouveau médicament de la même catégorie que thalidomide et lenalidomide et apparaît plus efficace. En raison de ses caractéristiques prometteuses, Dana-Farber va tester des patients MW dans une étude clinique de Phase I de pomalidomide/dexaméthasone/rituximab.

**Thérapies basées sur Bortezomib.** Bortezomib (Velcade) a été utilisé en combinaison avec dexaméthasone/rituximab et rituximab comme traitement de première ligne et traitement de sauvetage. Les taux de réponse ont été de 80-90% avec des taux de réponse complètes de 5 à 22%. Des neuropathies périphériques se sont produites chez 10-30% des patients, avec un régime de doses hebdomadaires, au lieu de bi-hebdomadaires, aboutissant ainsi à une réduction de l'incidence des neuropathies. Le risque de zona s'accroît avec les thérapies basées sur bortezomib, et une prophylaxie avec acyclovir ou Valtrex est fortement recommandée. Une nouvelle étude dont le Dr. Treon anticipe l'approbation est un essai randomisé de la combinaison

cyclophosphamide/dexaméthasone/rituximab (CDR), comparé à.

cyclophosphamide/bortezomib/dexaméthasone/rituximab (CBDR),

suivi par une thérapie de maintenance avec rituximab seul ou avec bortezomib/dexaméthasone/rituximab.

Le suivi de cette étude sera de quatre ans.

**RAD001.** Mayo Clinic et Dana-Farber ont participé à une étude de RAD001 oral (Everolimus) dans la MW en rechute ou réfractaire. Utilisé seul, le taux de réponses fut de 72% et les principaux effets secondaires furent des thrombocytopénies, des gingivites et des hyperglycémies. Un autre essai est ouvert pour RAD001 utilisé en thérapie de première ligne pour la MW.

**Bendamustine.** Créée il y a de nombreuses années en Allemagne de l'Est, Bendamustine est une molécule hybride d'agent alkylant et d'analogue de nucléoside. Une thérapie combinée bendamustine et rituximab a été testée en comparaison avec CHOP-R pour le lymphome indolent, dans une étude qui incluait quelques patients MW. La combinaison est apparue plus efficace que CHOP-R avec moins de toxicités : pas de perte de cheveux, moins d'infections, et une incidence moindre de neuropathies. Dana-Farber va débiter une étude de Phase II de Bendamustine et rituximab pour la MW en rechute ou réfractaire, suivie par une maintenance rituximab de deux ans.

**Commentaires additionnels.** Le Dr. Treon évoqua quelques points concernant les traitements. Il pense que l'impact de la thérapie de maintenance rituximab paraît très prometteur pour la MW, et il prédit aussi que les greffes autologues de cellules souches seront plus fréquentes parce que les patients MW peuvent bénéficier d'un contrôle à long terme de leur maladie. Il annonça que le *Harvard Consortium for Neuropathic Studies in the Lymphoplasmaic Disorders* (Groupe Harvard pour les études

sur la neuropathie dans les maladies lymphoplasmatiques) a été formé pour étudier les neuropathies périphériques liées à la maladie et aux traitements. Il a aussi souligné l'importance de la formation du *WM Clinical Trial Group* (Groupe d'essai clinique MW), et suggéré que les personnes intéressées consultent son site web, [www.wmctg.org](http://www.wmctg.org).

---

## AVANCEES DANS LA BIOLOGIE DE LA MW

Par les chercheurs du Bing Center for Waldenström's  
Macroglobulinemia  
Dana-Farber Cancer Institute  
Harvard Medical School, Boston, MA

---



Chercheurs du Bing Center : Dr. Steven Treon, Dr. Guang Yang, Thea Ioakimidis, Patricia Sheehy, RN & Zachary Hunter

### Décodage de la MW familiale, présenté par Zachary Hunter.

Il y a plusieurs années, le Bing Center a examiné l'histoire médicale de 626 patients MW et découvert que 20% avaient un membre de leur famille au premier degré (parent, frère ou sœur de mêmes parents, enfant) ou au second degré (grand parent, petit enfants, oncle, tante ou cousin) atteint de la MW ou d'un désordre apparenté comme une leucémie lymphoïde chronique, un myélome multiple, une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI, en anglais MGUS, ndt ), ou un autre lymphome non Hodgkinien. En conséquence, une nouvelle étude fut conçue pour mieux définir le schéma de la MW familiale. Les personnes éligibles pour y participer devaient avoir plus de 18 ans et être atteintes de la MW, ou avoir un parent au premier ou au deuxième degré atteint de la MW. Des échantillons sanguins, données cliniques et information génétique furent fournies par les participants, dont l'effectif de 492 représente 159 familles au moment du rapport. L'étude détermina que les participants appartenaient à trois types familiaux, définis comme suit par leur historique :

- Historique MW. Possède un parent au premier ou second degré atteint de MW ou de MGUS (GMSI) : 22 familles au total.

- Historique Lymphocytes B mixtes. Possède un parent au premier ou second degré avec un cancer des lymphocytes B non MW : 57 familles au total.

- MW sporadique. Pas d'historique de MW ou de cancer des lymphocytes B : 80 familles au total. L'étude a aussi trouvé que ces types familiaux présentent des différences dans leurs présentations cliniques qui peuvent illustrer des différences dans les bases génétiques de leur MW. Par exemple l'hypogammaglobulinémie (faibles IgG et IgA) est trouvée fréquemment chez les patients MW, même si leur état a été amélioré par le traitement. Les familles MW sporadique ont des IgG et IgA significativement plus faibles que les autres familles et les familles à Historique MW ont moins de MGUS diagnostiquées préalablement que les autres familles. Les chercheurs ont aussi examiné deux différences génétiques qui semblent plus communes aux familles à Historique lymphocytes B mixtes. Ces deux gènes sont GSTM1 (Glutathione S-Transferase Mu 1) et GSTT1 (Glutathione S-Transferase Theta 1). Ils préviennent tous deux le dommage cellulaire et génétique – l'absence de ces deux gènes est associée à une augmentation du risque de leucémie, de cancers de la prostate, du sein, du colon et du poumon. Il apparaît que ces deux gènes sont manquants dans une large proportion des familles à Historique lymphocytes B mixtes ; en conséquence il pourrait exister une association entre MW et absence de ces gènes.

Le Bing Center est en train de vérifier les différences entre patients MW, basées sur les types cellulaires de la moelle osseuse, l'histoire et le passé clinique, pour mieux comprendre les gènes et voies de signalisation qui conduisent à la MW et l'appliquer aux divers types de familles. On espère qu'une meilleure description de ces modèles conduira à de nouveaux traitements de la MW.

**Avancées dans la thérapie anticorps anti-CD20 dans la MW - Présenté par le Dr. Gang Yang.** Le traitement par anticorps monoclonal a changé le paysage thérapeutique au cours de la décennie passée parce que ces médicaments ont démontré une efficacité significative avec moins de toxicité en raison de leur ciblage spécifique. Jusqu'à ce jour, la FDA a approuvé 26 anticorps monoclonaux (MABs, monoclonal antibodies) pour différentes maladies et 200 autres sont en essais clinique ; dix ont été approuvés pour le cancer et parmi ces dix, quatre ciblent l'antigène CD20. Les cellules MW expriment beaucoup CD20 à leur surface. Les anticorps anti-CD20 attaquent le cancer selon trois types généraux d'actions :

- ils adhèrent à CD20 et recrutent les cellules immunitaires de l'organisme en s'attachant au récepteur Fc de ces cellules ; ceci conduit la cellule immunitaire à attaquer les cellules tumorales MW. Ce mécanisme est appelé ADCC (Antibody Dependant Cell-mediated Cytotoxicity, *cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps, nt*)

- ils adhèrent au CD20 et à une protéine appelée Complément, qui est alors activée, provoquant une série de

réactions enzymatiques qui conduisent à une attaque de la membrane de la cellule tumorale. Ce mécanisme est appelé CDC (Complement Dependant Toxicity, *toxicité complément dépendante, nt*)

- ils adhèrent au CD20 et induisent directement la mort cellulaire (apoptose). Rituximab fut le premier anticorps thérapeutique approuvé par la FDA pour le cancer. C'est un anticorps chimérique (en partie souris, en partie humain). Les tout premiers anticorps furent totalement murins mais ne pouvaient être utilisés de façon répétée en raison des réactions du receveur aux protéines étrangères de souris. Les anticorps chimériques remplacent une partie des protéines de souris par des anticorps humains. Des améliorations supplémentaires ont conduit aux anticorps humanisés qui ont une très petite part murine, et des anticorps entièrement humains sont maintenant produits par des souris transgéniques qui ont été spécialement engendrées pour produire des anticorps humains.

Lorsque le Bing Center commença à utiliser rituximab chez ses patients MW, on fit une découverte importante. C'était la signification génétique du polymorphisme FcγRIIIA trouvé sur les cellules immunitaires d'un patient : le polymorphisme affecte la capacité de rituximab à adhérer aux cellules immunitaires. En position 158 de ce gène, les patients auront la combinaison aminoacide valine/valine (V/V), valine/phénylalanine (V/F) ou phénylalanine/phénylalanine (F/F). On a découvert que les patients qui avaient au moins une valine (V/V ou V/F) obtenaient un taux de réponse quatre fois plus élevé que les patients F/F. Ceci s'appliquait au traitement combiné avec rituximab comme au traitement avec rituximab seul. Les progrès de la thérapie anti-CD20 ont abouti à un anticorps humanisé appelé ofatumumab (Arzerra) qui a été approuvé en 2009 pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Il cible un site différent (épitope) de rituximab sur CD20 et peut s'avérer plus apte à détruire les cellules résistantes au rituximab en augmentant la cytotoxicité complément dépendante. Pour les patients qui ont le polymorphisme F/F et ne peuvent pas bénéficier de rituximab, un nouvel anticorps anti-CD20 a été développé appelé GA101. Il a été conçu pour renforcer à la fois la toxicité à médiation cellulaire dépendante et l'apoptose directe, et lorsqu'il est comparé à rituximab et ofatumumab en laboratoire, il s'avère être le plus puissant dans ces deux formes de destruction des cellules tumorales.

Le Dr. Yang a également exposé le mécanisme du flare IgM, qui est une augmentation brutale du taux d'IgM fréquemment observé après emploi du rituximab. Ce flare temporaire peut être sérieux s'il entraîne une hyperviscosité, et il a été observé avec rituximab utilisé seul ou en combinaison avec d'autres médicaments. Le même flare d'IgM a été observé chez des patients recevant des injections intraveineuses de gammaglobulines. Qu'est-ce qui provoque le flare ? Le Bing Center a mené une série d'expériences pour trouver la réponse. Les chercheurs ont cultivé des cellules MW avec rituximab ou des immunoglobulines IV mais n'ont vu que de très petits flares. En ajoutant des monocytes (un type de globules

blancs) à ces cultures, ils observèrent un accroissement spectaculaire du flare. Ils émirent l'hypothèse qu'une cytokine (protéine de signalisation) pouvait être responsable et trouvèrent qu'une cytokine appelée IL-6 était significativement augmentée chez les patients MW dont les monocytes avaient été stimulés par rituximab ou IgGIV. Lorsque l'IL-6 fut enlevé des cultures de cellules, le flare fut diminué. Ces études peuvent avoir des implications dans le développement d'agents destinés à bloquer le flare d'IgM chez des patients entreprenant une thérapie rituximab ou IgGIV.

**La Maintenance rituximab est associée à une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale dans la MW- Présenté par Thea Ioakimidis.**

Rituximab utilisé seul pour la MW aboutit classiquement à un taux de réponse global de 20-30% et la durée de survie sans rechute est d'une année avec le régime d'incorporation standard - une perfusion hebdomadaire pendant 4 semaines. Melle Ioakimidis a défini la durée de survie sans rechute comme le temps durant lequel, après traitement, un patient vit avec une maladie qui ne s'aggrave pas ou ne reçoit un autre traitement. L'emploi de rituximab étendu, qui est une application du régime standard plus quatre perfusions supplémentaires débutant à la semaine 12, donne un taux de réponse global de 40-50%, et une durée de survie sans rechute de 16-30 mois. La thérapie rituximab a fait l'objet de recherches obstinées parce qu'elle ne déprime pas la moelle osseuse et en raison de son potentiel synergique sur d'autres agents. Des combinaisons variées avec rituximab ont obtenu des taux de réponse globaux de 70 à 90% et des durées de survie sans rechute de 3-4 ans. Cependant, en dépit de ces succès, la plupart des patients MW voient leur maladie progresser. En conséquence, la maintenance rituximab a été étudiée de façon croissante et utilisée pour son bénéfique potentiel. Le Bing Center a conçu une étude destinée à identifier les patients initialement non traités avec rituximab, mais qui ensuite entreprenaient une thérapie avec rituximab, seul ou en combinaison. Les patients qui obtenaient au moins 25% de réduction de leur IgM après perfusion étaient séparés en deux bras (ou *groupes* ndt) : dans l'un, le patient étaient observé tandis que dans l'autre il recevait une maintenance rituximab. Cette étude a regroupé 248 patients, 162 d'entre eux furent observés et 86 reçurent la maintenance. La survie sans progression dans le bras observé fut de 28,6 mois contre 56,3 mois dans le bras avec maintenance. La survie globale dans le bras observé fut de 116 mois, contre plus de 120 mois (elle se prolonge encore) dans le bras avec maintenance. Les effets secondaires possibles ou probables dans les deux groupes furent : arthralgies, bronchites, encéphalites, pneumonies, maux de tête, zonas, hypersensibilités, neutropénies, sinusites, infections cutanées, évanouissements, et infections des voies respiratoires supérieures. La seule différence significative dans les deux groupes à cet égard fut le taux d'événements infectieux, qui s'élevait à 20% dans le bras observé et à 38% dans le bras avec maintenance. La plupart d'entre eux concernaient l'appareil respiratoire et presque tous étaient

de niveau 2 ou inférieur. Cette étude a aussi tenté de déterminer quel régime de perfusion était le meilleur : soit quatre perfusions tous les six mois ou une perfusion tous les trois mois. Il n'y eut pas de différence statistique dans les résultats entre ces deux régimes. Les niveaux d'immunoglobulines furent mesurés et on constata que les niveaux d'IgM diminuaient spectaculairement dans le groupe avec maintenance. Le niveau des IgG décroissait dans les deux groupes, légèrement plus dans le groupe avec maintenance, alors que les niveaux d'IgA restaient à peu près semblables dans les deux groupes. Le groupe avec maintenance avait aussi une meilleure réponse pour l'hématocrite, alors qu'il n'y avait pas de différence significative dans la numération des plaquettes et des neutrophiles entre les deux bras. Durant le période de suivi, une amélioration catégorielle du type de réponse, par exemple une amélioration de réponse partielle vers une très bonne réponse partielle, s'est produite chez 10% des patients en observation et chez 41,8% des patients en maintenance. Globalement l'étude conclut que la maintenance rituximab était associée à une amélioration des réponses catégorielles ainsi qu'un allongement de la survie avant rechute et de la survie globale.

**La neuropathie périphérique dans la MW. Présentée par Patricia Sheehy, Infirmière diplômée d'Etat.**

La neuropathie périphérique est très importante dans la MW : dans certaines études on trouve jusqu'à 47% des patients qui en sont atteints. Elle est chronique et progressive, symétrique (par exemple les deux pieds), à prédominance distale (démontre dans les orteils et les pieds car ils sont les plus éloignés du cerveau) concerne les nerfs sensitifs (engourdissements, picotements, chaleur/froid, douleurs, pertes d'équilibre), et moins fréquemment les nerfs moteurs. Il peut exister des facteurs qui contribuent à la NP et qui ne sont pas liés à la MW et qui doivent être considérés comme des causes extérieures de la NP. Ce peuvent être diabètes, maladies vasculaires périphériques, déficiences nutritionnelles ou des lésions dues au surmenage. Les neuropathies périphériques liées à la MW peuvent être dues à :

- un dépôt direct non spécifique d'IgM sur les nerfs
- une amylose : une protéine fibreuse complexe déposée dans les tissus
- une attaque spécifique des composants des nerfs, incluant :
  - l'anticorps de l'enveloppe protectrice de myéline, appelé anti-MAG
  - l'anticorps du ganglioside, une molécule de la membrane de surface des nerfs
  - l'anticorps du sulfatide, un lipide trouvé prioritairement dans le système nerveux central.

Environ 30% des neuropathies liées à l'IgM sont dues à l'anti-MAG. Bien que la neuropathie périphérique ne soit pas mortelle, elle peut provoquer de sérieuses incapacités. La neuropathie périphérique peut être traitée mais on a besoin de connaître la cause spécifique de sa manifestation de façon à choisir le traitement le plus approprié. Parmi ces traitements figurent :

- la plasmaphérèse : qui réduit les IgM mais ne constitue pas une solution durable.
- les immunoglobulines en IV : elles peuvent provoquer un flare IgM qui peut temporairement renforcer les symptômes
- le rituximab seul ou avec chimiothérapie : ils peuvent provoquer un flare IgM qui peut temporairement renforcer les symptômes
- le traitement symptomatique pour réduire la douleur : médicaments comme gabapentin (Neurontin), pregabalin (Lyrica), duloxetine (Cymbalta).

Le Bing Center a réalisé une étude rétrospective, examinant les dossiers de 900 patients MW, et trouvé que 199 d'entre eux (22%) avaient des neuropathies périphériques liées à la MW. Parmi eux, seulement 122 avaient subi un test d'anticorps neuropathiques comme l'anti-MAG, mais environ 25% de ceux-ci présentaient des anti-MAG avec un pourcentage beaucoup plus faible d'autres anticorps spécifiques. 61 patients seulement avaient été testés pour l'amylose, et parmi eux 21% étaient positifs. Melle Sheehy dit que le Bing Center fera plus de tests pour l'amylose chez les patients ayant une neuropathie périphérique, car elle semble être un facteur plus important qu'on ne l'avait initialement estimé. Parmi ceux qui furent traités, 69% ont eu une amélioration de leur neuropathie avec une plasmaphérèse, 12,5% avec des injections d'immunoglobulines, et 47% avec une chimiothérapie. Il est également intéressant de noter que 5,3% des patients traités en chimiothérapie ont eu une disparition complète de leur neuropathie. Autres résultats relevés à partir de cette étude : on a observé que les patients avec amylose avaient plutôt moins d'amélioration de leur neuropathie que les patients sans amylose. Les patients qui avaient une réponse majeure de leur maladie à la chimiothérapie avaient également une très bonne réponse neuropathique, et la thérapie combinée améliorait mieux la neuropathie que la monothérapie. Les patients

ayant une neuropathie depuis moins de deux ans avaient une meilleure réponse que ceux qui l'avaient depuis plus longtemps, mais même ainsi, 40% avaient encore une amélioration.

L'étude a également laissé le Bing Center avec des questions supplémentaires à résoudre et c'est pour ce motif que dans les études en cours des neurophysiciens et des neurologues venant de diverses institutions commencent à être associés. Parmi ces questions :

- quel est l'objectif du traitement pour un patient ? - prévenir une aggravation ou essayer d'obtenir une amélioration symptomatique ?
- est-ce que le moment de mise en œuvre du traitement aura une incidence sur la NP ? Est-ce qu'on doit traiter plus tôt ?
- quelle est le meilleur traitement pour la neuropathie ?
- les patients avec amylose devraient-ils être surveillés différemment ?
- quel est le rôle des nouveaux médicaments MW dans la neuropathie ?
- quel est le rôle d'un traitement de maintenance dans la neuropathie ?
- quels critères de réponse devrait-on utiliser pour la neuropathie : le titre d'anti-MAG, le niveau d'IgM, les études de conduction nerveuse ?

Dans l'avenir, il y aura plus d'essais cliniques réalisés pour les patients MW et myélome multiple ayant une neuropathie périphérique. De nouveaux traitements comme pomalidomide, carfilzomib, bendamustine et les nouveaux anticorps anti-CD20 comme GA101 et ofatumumab seront examinés, ainsi que les nouveaux médicaments pour le soulagement des symptômes tel que Ampyra, qui vient juste d'être approuvé par la FDA pour la sclérose multiple et peut apporter un bénéfice aux patients MW qui ont une neuropathie périphérique.



