

### INTRODUCTION

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif rare à lymphocytes B matures, caractérisé par la présence d'une immunoglobuline M (IgM) sérique monoclonale détectable dans le sang et associée à une infiltration de la moelle osseuse par de petits lymphocytes, des plasmocytes et des cellules lymphoplasmocytaires. Étant donné que le diagnostic de la MW passe par la démonstration de l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules MW, il est important de comprendre la moelle osseuse, comment elle est affectée par la MW, ainsi que les tests de moelle osseuse effectués pour établir le diagnostic.

Pour une compréhension plus élémentaire de la moelle osseuse et de la maladie de Waldenström, veuillez consulter <https://iwmf.com/publications/> et faites défiler la page jusqu'à la brochure intitulée **A Basic Guide to Understanding Your Bone Marrow and Waldenström's Macroglobulinemia**.

### LES ÉLÉMENTS DE LA MOELLE OSSEUSE

Chez l'adulte, les cellules circulant dans le sang proviennent de la moelle osseuse. La moelle osseuse est la matière molle et spongieuse qui se trouve à l'intérieur des os, sous la partie extérieure dure de l'os, appelée os compact ou cortical. Chez l'homme, une grande partie de la moelle osseuse se trouve dans les os du bassin, du sternum et des vertèbres (colonne vertébrale). Comme les cellules et les immunoglobulines circulant dans le sang proviennent de la moelle osseuse, c'est sur cette dernière que portent généralement les premiers examens des problèmes hématologiques (liés au sang). Toutes les cellules sanguines immatures ou cellules précurseurs se trouvent dans la moelle osseuse.

La moelle osseuse abrite les cellules souches, c'est-à-dire les cellules qui ont le potentiel de se développer en une variété de types de cellules différentes. Selon le type de cellules souches, elles peuvent se développer en cellules sanguines matures, en vaisseaux sanguins, en graisse, en cartilage ou en d'autres structures. Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être divisées en cellules souches myéloïdes et lymphoïdes. À terme, ces cellules souches deviendront les globules rouges, les plaquettes et les globules blancs en circulation.

Les cellules souches myéloïdes peuvent se transformer en précurseurs érythroïdes (globules rouges immatures), puis en érythrocytes (globules rouges matures). Les globules rouges sains comportent une protéine appelée hémoglobine. Cette dernière est chargée de retenir l'oxygène dans le globule et de le libérer dans les différents tissus lorsque le globule rouge circule dans l'organisme. La valeur de laboratoire de l'hémoglobine est souvent utilisée comme marqueur de substitution pour la quantité de globules rouges efficaces circulant dans l'organisme.

Les cellules souches myéloïdes peuvent également se transformer en mégacaryocytes. Les mégacaryocytes sont les plus grandes cellules de la moelle osseuse. De petits morceaux de

mégacaryocytes se détachent de la cellule et sont libérés dans la circulation sanguine sous forme de thrombocytes, autrement appelés plaquettes. Les plaquettes jouent un rôle important dans la formation des caillots de sang et la prévention des saignements.

Il existe de nombreux types de leucocytes (globules blancs) qui jouent tous un rôle dans le fonctionnement du système immunitaire. Les globules blancs sont formés à partir de cellules souches myéloïdes et lymphoïdes. Les cellules souches myéloïdes peuvent se développer en éosinophiles, basophiles, monocytes et neutrophiles, qui jouent un rôle important dans la protection contre les infections. Les cellules souches lymphoïdes se transforment en cellules qui constituent également un élément central du système immunitaire, notamment les lymphocytes B, les lymphocytes T, les plasmocytes et les cellules tueuses naturelles. Les lymphocytes B sont les précurseurs des plasmocytes, et la voie normale de leur développement en plasmocytes est affectée dans la MW. Dans la MW, une mutation se produit généralement dans cette voie et une population clonale de cellules (formée par la division mitotique d'une seule cellule somatique) se développe. Par conséquent, le clone anormal dans la MW est susceptible de contenir n'importe quelle cellule de cette voie, y compris des lymphocytes B, des cellules lymphoplasmocytaires (cellules qui présentent des caractéristiques des lymphocytes B et des plasmocytes), et des plasmocytes.

Les plasmocytes fabriquent des anticorps (également appelés immunoglobulines), qui sont ensuite libérés dans la circulation sanguine. Chaque anticorps est composé de quatre protéines, dont une paire de grosses protéines appelées chaînes lourdes et une paire de petites protéines appelées chaînes légères. Il existe de nombreuses variétés de chaînes lourdes et deux catégories de chaînes légères, appelées kappa et lambda. Dans des circonstances normales, chaque cellule productrice d'anticorps sélectionnerait les chaînes légères kappa ou lambda, et tous les anticorps produits par cette cellule particulière utiliseraient la chaîne légère kappa ou lambda. Normalement, il existe une diversité de plasmocytes différents, certains produisant des anticorps à chaîne légère kappa et d'autres des anticorps à chaîne légère lambda. Le résultat est que le sang contient normalement un mélange d'anticorps avec différentes chaînes lourdes et chaînes légères. Il existe également différentes classes d'anticorps. Dans la MW, la classe prédominante est appelée IgM. Les anticorps IgM sont constitués de 5 anticorps identiques, tous liés ensemble en cercle pour former un grand complexe moléculaire.

Les cellules de la moelle osseuse ne sont pas disposées au hasard. Si un scientifique observait attentivement la moelle osseuse au microscope, il verrait ce qu'on appelle le « microenvironnement ». Le microenvironnement fait référence à la disposition des cellules et aux structures qui permettent la signalisation entre les cellules de la moelle osseuse. Le microenvironnement joue un rôle important dans la croissance des cellules saines et malignes. De nombreuses recherches sont actuellement menées pour mieux comprendre le rôle du microenvironnement sur le développement et la croissance des cellules malignes, ainsi que l'effet du microenvironnement sur les réponses aux traitements.

Reste à savoir pourquoi, dans le cadre de la MW, les cellules malignes de la MW résident préférentiellement dans la moelle osseuse et non en quantités égales dans d'autres parties de l'organisme. Des indices à ce sujet peuvent résider dans le microenvironnement de la moelle osseuse. Les interactions entre les cellules MW et les autres cellules et structures de l'environnement de la moelle osseuse peuvent faire de cette dernière un lieu plus hospitalier pour la croissance des cellules MW. La protéine CXCR4, située à la surface des cellules MW, interagit avec les signaux dans le microenvironnement de la moelle osseuse. Elle constitue l'un des mécanismes par lequel les cellules MW s'installent dans la moelle osseuse. Les mutations de CXCR4 provoquent une accumulation de CXCR4 à la surface des cellules MW, ce qui peut faciliter leur rétention et leur croissance dans la moelle osseuse. Il existe probablement d'autres signaux qui aident les cellules MW à rester et à se développer dans la moelle osseuse, et la façon de perturber ces signaux est un domaine qui fait l'objet de recherches scientifiques actives.

Une autre question concernant la MW est de savoir pourquoi la population de cellules MW, bien qu'ayant muté en gène MYD88 et d'autres altérations qui leur permettent de croître et de survivre mieux que les cellules normales, se développe si lentement (ou pas du tout !) chez les patients asymptomatiques (en attente et sous surveillance) et même chez certains patients symptomatiques. La réponse à cette question fait l'objet de recherches, mais une réponse clé pourrait se trouver dans les cellules immunitaires du microenvironnement de la moelle osseuse. Ces cellules immunitaires jouent probablement un rôle important dans le contrôle de la croissance des cellules MW. Les chercheurs tentent de mieux comprendre la réponse immunitaire de l'organisme aux cellules MW, dans l'espoir d'utiliser des médicaments spécifiques pour améliorer certains aspects critiques de la réponse immunitaire.

### **BIOPSIE ET ASPIRATION DE LA MOELLE OSSEUSE**

Une biopsie et une aspiration de la moelle osseuse peuvent être réalisées pour de nombreuses raisons, notamment pour rechercher la cause de cytopénies (faible numération globulaire) ou pour évaluer la présence d'une hémopathie maligne. Lorsqu'un examen approfondi de la moelle osseuse est nécessaire, deux échantillons sont généralement prélevés : une aspiration de moelle osseuse et une biopsie de la moelle osseuse. L'aspiration de moelle osseuse donne lieu à un échantillon liquide de la moelle osseuse, et la biopsie de la moelle osseuse permet d'obtenir une partie solide de la moelle.

En général, les échantillons de moelle osseuse sont prélevés lorsque le patient est allongé sur le côté ou sur le ventre. L'intervention peut avoir lieu dans différents endroits, notamment dans une clinique, une salle de radiologie interventionnelle ou une salle d'opération. Un anesthésique local (médicament anesthésiant), similaire à celui utilisé pour les interventions dentaires, est administré pendant la biopsie et l'aspiration de la moelle osseuse. En outre, le praticien peut, selon ses préférences ou celles du patient, recourir à la sédation consciente afin d'assurer le confort de ce dernier. Cette pratique n'est

pas courante dans de nombreux établissements et, dans la plupart des cas, l'intervention peut être facilement réalisée avec une simple anesthésie locale. Après l'administration de l'anesthésique local, le praticien utilisera une aiguille creuse et une seringue pour prélever les échantillons de moelle osseuse. Une aiguille distincte est généralement utilisée pour prélever chaque échantillon, bien que les deux échantillons soient prélevés sur le même emplacement anesthésié initial sur la peau et l'os. Une fois la biopsie de moelle osseuse terminée, une pression est maintenue sur le site de la biopsie pour éviter tout saignement, et un pansement est finalement appliqué sur le site. Les patients peuvent généralement reprendre leurs activités habituelles le jour même de la biopsie, bien qu'il faille s'attendre à ressentir une douleur temporaire sur le site.

### **INTERPRÉTATION DES RAPPORTS SUR LA MOELLE OSSEUSE DANS LE CADRE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM**

Selon la raison pour laquelle la biopsie a été réalisée, les échantillons de moelle osseuse peuvent être envoyés pour de nombreux tests différents. Plusieurs des tests suivants sont couramment effectués chez les patients atteints de MW, et les résultats typiques de la MW sont décrits ci-dessous.

#### **BIOPSIE DE LA MOELLE OSSEUSE**

La biopsie de la moelle osseuse permet généralement d'évaluer la structure de la moelle osseuse, la cellularité, le degré de maturation cellulaire, et la proportion des différents types de cellules.

#### **Cellularité**

La cellularité (nombre de cellules présentes dans la moelle osseuse) varie avec l'âge. Le nombre de cellules de la moelle osseuse diminue avec l'âge alors que la quantité de graisse augmente. En général, la quantité de graisse dans la moelle osseuse doit être similaire à l'âge du patient (par exemple, un patient de 70 ans présentera probablement 60 à 80 % de graisse dans sa moelle osseuse). Le pathologiste oriente souvent sa première évaluation sur la cellularité de la moelle osseuse afin de déterminer si la quantité de graisse est en corrélation avec l'âge du patient. Pour certaines conditions, comme la leucémie et le lymphome, la graisse a été remplacée par des cellules malignes, et, dans ce cas, le nombre de cellules est augmenté. Il est fréquent que, dans le cadre de la MW, le patient présente une moelle hypercellulaire (une moelle avec un nombre de cellules plus important que ce que le patient devrait présenter selon son âge) à cause des cellules malignes de la MW qui remplissent la moelle osseuse.

#### **Identification des cellules**

Les pathologistes peuvent facilement identifier les types de cellules présentes dans la biopsie de la moelle osseuse en examinant leurs formes, leurs tailles et leurs structures. Les pathologistes examinent

les biopsies afin de déterminer la présence d'un excès ou d'une diminution substantielle du nombre de cellules saines. Des colorations spéciales, appelées colorations immunohistochimiques, peuvent aider à identifier chaque type de cellule. Dans le cadre de la MW, la moelle osseuse présentera souvent un excès de plasmocytes, de lymphocytes ou de cellules lymphoplasmocytaires. Ces cellules anormales, ou celles d'autres tumeurs malignes, sont souvent amassées en grappes plutôt que réparties uniformément dans la moelle osseuse. Le nombre de cellules anormales dans la MW est généralement rapporté comme le pourcentage d'infiltration de la moelle osseuse par des cellules lymphoplasmocytaires et c'est la quantité de cellules malignes à laquelle on se réfère généralement lors de la discussion des résultats avec les patients.

Dans le cas d'une suspicion de MW, une fois qu'un excès de plasmocytes, de lymphocytes et/ou de cellules lymphoplasmocytaires est détecté, les pathologistes peuvent déterminer si ces cellules sont monoclonales (cellules malignes apparentées) en examinant si toutes les cellules présentent la même expression de chaînes légères d'anticorps à l'aide de l'hybridation *in situ* (voir ci-dessus, **Les éléments de la moelle osseuse**, pour une description des chaînes légères d'anticorps). L'hybridation *in situ* est une technique de laboratoire qui permet au pathologiste d'évaluer l'ARNm (matériel génétique) à l'intérieur d'une cellule pour déterminer la chaîne légère que produira une cellule.

Une population normale de nombreuses cellules afficherait un mélange de cellules qui utilisent des chaînes légères kappa et d'autres cellules qui utilisent des chaînes légères lambda. Dans le cas de la MW, une chaîne légère kappa ou lambda sera exprimée uniformément par le clone malin, ce qui se traduira par une quantité anormalement élevée de cette chaîne légère particulière. Le pathologiste peut établir une corrélation entre les cellules clonales dans la moelle osseuse et le type de chaîne légère observé lors des tests sanguins, notamment par des tests tels que l'électrophorèse des protéines sériques par immunofixation (SIFE) ou le dosage des chaînes légères libres sériques (CLLs).

### **ASPIRATION DE MOELLE OSSEUSE**

L'aspiration de moelle osseuse est un échantillon liquide généralement utilisé pour évaluer la quantité de chaque type de cellule ainsi que la morphologie des cellules (forme). L'aspiration de moelle osseuse est également nécessaire dans la plupart des cas pour obtenir des tests génétiques détaillés.

#### **Frottis d'aspiration**

Le frottis d'aspiration est une fine couche de cellules prélevée dans la partie liquide de la moelle osseuse qu'un pathologiste peut examiner pour analyser les cellules individuelles. Idéalement, l'aspiration de moelle osseuse contient des spicules (petits morceaux d'os) qui indiquent que l'échantillon est adéquat et a été prélevé dans la bonne partie de la moelle osseuse. Le frottis d'aspiration est important dans l'évaluation de nombreux troubles de la moelle osseuse, comme la myélodysplasie (un trouble de la

moelle osseuse qui peut également entraîner une diminution de la production de cellules ou la production de cellules de forme anormale).

### **Cytométrie en flux**

La cytométrie en flux est également réalisée sur l'aspiration de moelle osseuse et permet d'identifier des types spécifiques de cellules (par exemple, les plasmocytes ou les lymphocytes B) sur la base de marqueurs présents à l'extérieur des cellules. L'identification de types de cellules spécifiques par cytométrie en flux est appelée immunophénotypage. Grâce à ce test, le pathologiste peut déterminer si une ou plusieurs populations anormales (clonales) de cellules sont présentes. Il est important de noter que toutes les cellules ne survivent pas au traitement nécessaire pour effectuer ce test. Cela est particulièrement vrai pour les plasmocytes, de sorte que le pourcentage de cellules anormales détectées par ce test peut être inférieur à celui rapporté par la biopsie de la moelle osseuse.

### **Caryotypage et FISH**

Le caryotypage est un processus qui permet d'évaluer de près la taille, la forme et le nombre des chromosomes. Les chromosomes sont des structures situées dans le noyau des cellules, y compris celles de la moelle osseuse, qui transportent l'ADN (le matériel génétique du corps humain). Un caryotype peut donner une idée générale des ajouts ou suppressions de chromosomes, ainsi que des translocations (échanges de matériel entre différents chromosomes). Le test d'hybridation in situ fluorescente (FISH), un autre examen approfondi des chromosomes, permet de rechercher des modifications chromosomiques spécifiques pouvant être associées à d'autres troubles de la moelle osseuse tels que le myélome multiple ou le lymphome folliculaire. Bien que nous n'utilisions pas systématiquement ces informations pour déterminer le traitement ou confirmer le diagnostic de la MW, certaines mutations observées lors de ces tests sont souvent observées dans la MW, comme la mutation TP53 et la délétion 6q.

### **Analyse mutationnelle**

Lorsque l'aspiration de moelle osseuse est obtenue, une partie de cet échantillon doit également être envoyée pour des tests supplémentaires afin d'évaluer les mutations génétiques spécifiques typiquement associées à la MW. Des tests approfondis pour la recherche d'une mutation MYD88 et d'une mutation CXCR4 doivent être effectués dans le cadre d'un bilan initial complet de la MW. Ce test peut être réalisé par le biais de nombreuses procédures différentes, y compris le séquençage de nouvelle génération, l'amplification en chaîne par polymérase (PCR), ou le séquençage Sanger. Avoir connaissance d'une mutation MYD88 ou CXCR4 est important pour décider des options de traitement.

Le diagnostic de la MW nécessite la présence d'un lymphome lymphoplasmocytaire dans la moelle osseuse. Une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse comprenant un immunophénotypage et

des analyses génétiques aideront à établir le diagnostic de la MW en la distinguant du myélome multiple IgM, et d'autres troubles sécrétant de l'IgM, comme le lymphome de la zone marginale et la leucémie lymphocytaire chronique.

### REMERCIEMENTS

L'IWMF remercie les International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM [groupes de travail internationaux sur la maladie de Waldenström]) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN® [réseau national de lutte contre le cancer]) pour leurs publications ; ils ont apporté une contribution importante à nos connaissances de la MW évoquées ici. L'IWMF remercie la Dre Shayna Sarosiek, du Dana-Farber Cancer Institute, pour son aide dans la rédaction et la révision de la présente fiche d'information.

### À PROPOS DE L'IWMF

La Fondation internationale sur la maladie de Waldenström (IWMF - International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3) aux États-Unis) fondée par des patients, dirigée par des bénévoles et investie d'une mission importante : favoriser « Un monde sans MW » et « Soutenir et informer toutes les personnes atteintes de la MW, tout en appuyant la recherche d'un traitement curatif ».

Pour obtenir de plus amples informations sur la maladie de Waldenström, ainsi que sur les services et le soutien proposés par l'IWMF et ses filiales, rendez-vous sur le site Internet : [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com).

L'IWMF dépend de dons pour poursuivre sa mission ; votre soutien sera le bienvenu. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, États-Unis. Ce bureau peut être contacté par téléphone au +1 941-927-4963, par fax au +1 941-927-4467, ou par e-mail à l'adresse [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

Les renseignements présentés ici sont fournis à titre d'information uniquement. Ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation avec, et sous la supervision de, leur médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser les informations contenues ici sans en parler à leur médecin spécialiste.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Juin 2022

*La présente fiche d'information a bénéficié du soutien de Pharmacyclics, une société AbbVie et Janssen Biotech, Inc.*

