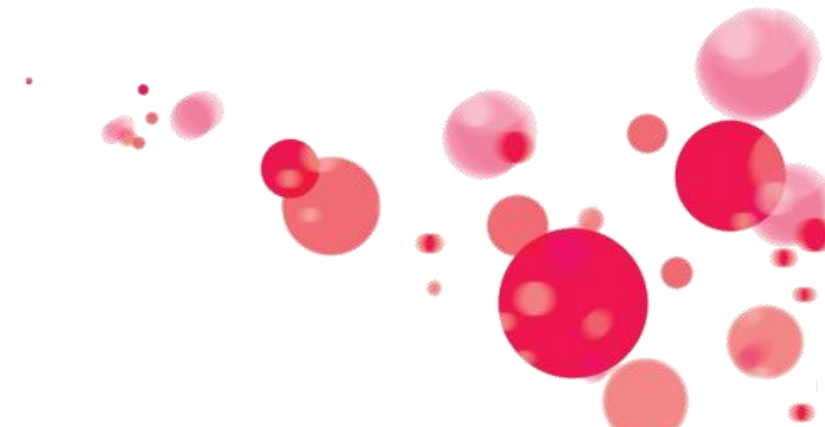




# **Rencontre Francophone Patients – Médecins sur la Maladie de Waldenström**

Samedi 20 novembre 2021





# Introduction

---

**La webconférence, les  
intervenants et le programme**

# Les intervenants

---



**Dr Damien ROOS-WEIL**

Hématologue, Hôpital de la Pitié Salpêtrière -  
Paris



**Pr Véronique LEBLOND**

Professeur émérite, Sorbonne Université

Service d'Hématologie Clinique, Hôpital de la  
Pitié Salpêtrière - Paris



**Dr Sylvain CHOQUET**

Chef du Service d'Hématologie Clinique,  
Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris



**Mme Paulette GERARD**

Présidente de l'association  
Waldenström France



**M. Alexandre GUILLOD**

Responsable de l'activité  
eduthera ( [www.eduthera.com](http://www.eduthera.com) ),  
partenaire événementiel de  
Waldenström France

# Le programme de la webconférence

## ***Introduction***

14h00 – 14h15



14h15 – 15h00

**Biologie et cibles thérapeutiques dans la Maladie de Waldenström  
Vaccination anti-COVID chez les patients atteints de la MW**



15h00 – 15h45

**Options thérapeutiques de la Maladie de Waldenström en 2021**



15h45 – 16h30

**Maladies de Waldenström familiales : état des connaissances**

## ***Conclusion***

16h30 – 17h00



# Première partie

---

# **Biologie et cibles thérapeutiques dans la Maladie de Waldenström & Vaccination anti-COVID chez les patients atteints de la MW**

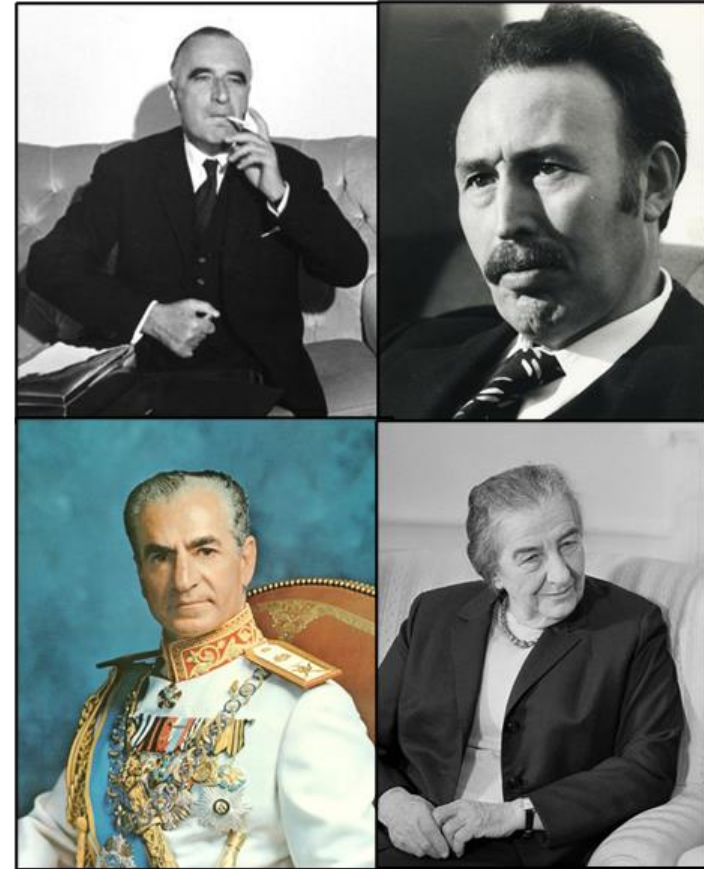
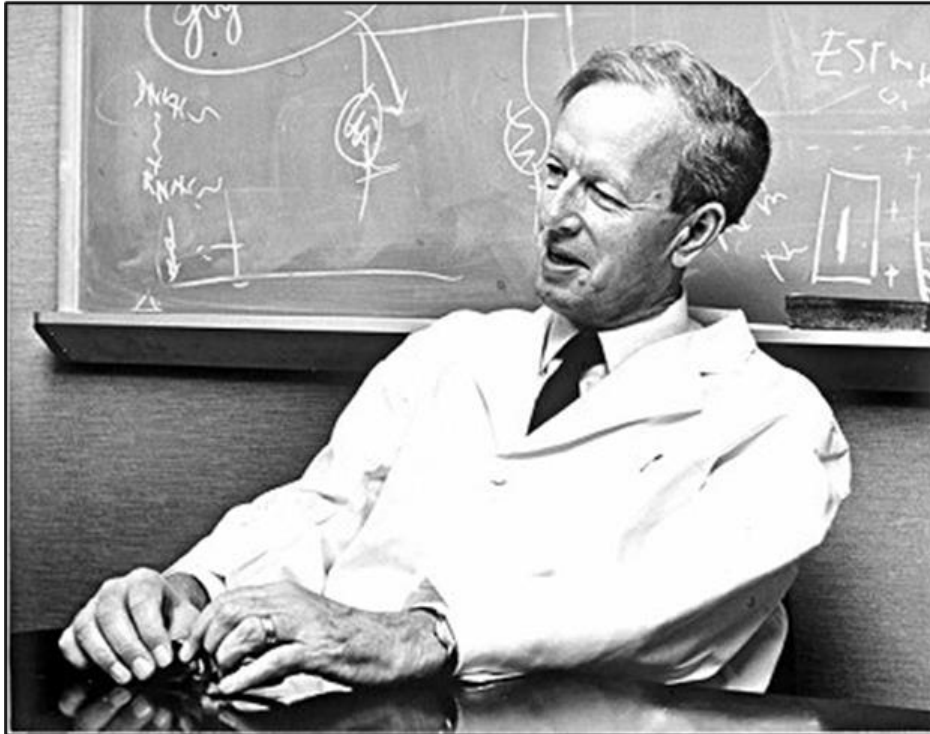
**Dr Damien ROOS-WEIL**

Hématologue, Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris



# Maladie de Waldenström ou macroglobulinémie

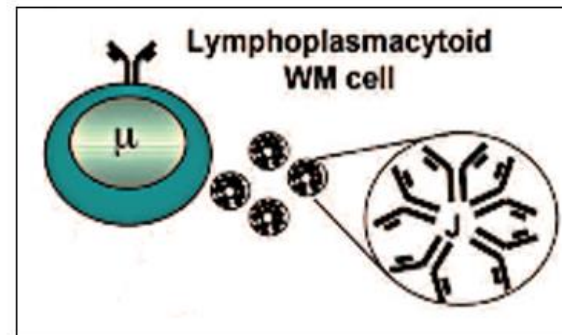
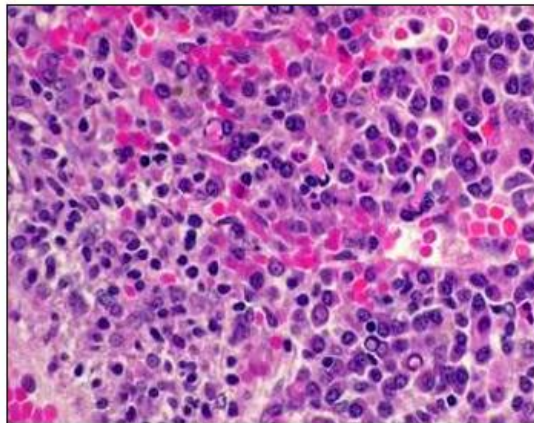
# Maladie de Waldenström (MW)





# MW - Définition

- Lymphome B indolent, syndrome lymphoprolifératif B chronique
- Lymphome lympho-plasmocytaire
- Définie par (critères OMS 2018) :
  - Infiltration de la moelle osseuse ( $\geq 10\%$  lymphocytes B, lympho-plasmocytes, plasmocytes) (+/- ganglions, rate)
  - Sécrétion anticorps/IgM monoclonale, quelque soit son taux



# MW - Clinique

- Rare, 1-2% des hémopathies lymphoïdes
- Age médian : 72 ans
- Précédée d'une gammopathie monoclonale (pic) IgM (40%)
- Symptômes liés au syndrome tumoral et/ou sécrétion IgM monoclonale

= protéiforme +++

Cause	Symptômes
Signes généraux	Fièvre, sueurs nocturnes Amaigrissement, altération de l'état général
<b>Infiltration</b> tumorale	Baisse des globules (anémie, thrombopénie) Adénopathies, <u>organomégalie</u>
<b>IgM</b> sérique : propriétés <b>physicochimiques</b>	Syndrome d'hyperviscosité Troubles de l'hémostase ( <u>Willebrand</u> acquis) <u>Cryoglobuline</u> de type I Dépôts : amylose AL ou dépôts de l' <u>IgM</u> complète
<b>IgM</b> sérique : spécificités <b>antigéniques</b>	Neuropathies périphériques (anti-MAG en premier lieu) <u>Cryoglobuline</u> de type II Maladie des agglutinines froides

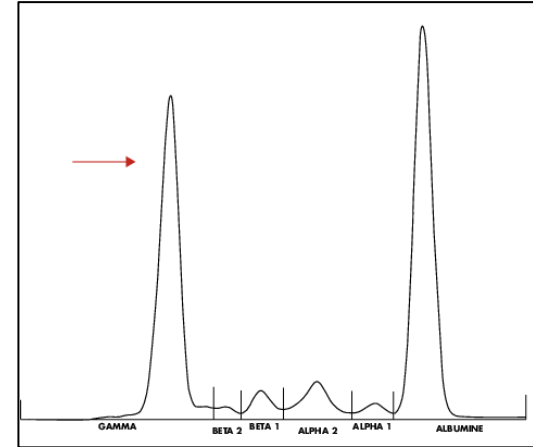
# MW - Biologie

---

- A quoi sert la biologie dans la MW ?
  - Diagnostic ++
  - Pronostic ++
  - Prédicatif ? Choix du traitement ?

# MW - Diagnostic

- EPP/IF : **IgM monoclonale (pic)**



- Examen **moelle osseuse**, soit BOM et/ou Myélogramme + immunophénotypage + biologie moléculaire

1- Infiltration médullaire (lymphocytes, limpho-plasmocytes, plasmocytes)  $\geq 10\%$

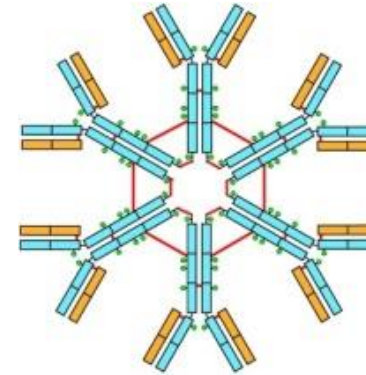
2- Phénotypage : CD19+, CD20+, CD5+/-, CD23-, CD10-, FMC7+, CD25+, CD103-

3- Présence mutation *MYD88* L265P

# MW – Diagnostic différentiel

- **Pic IgM :**

- Maladie de Waldenström
- Lymphome de la zone marginale
- Leucémie lymphoïde chronique



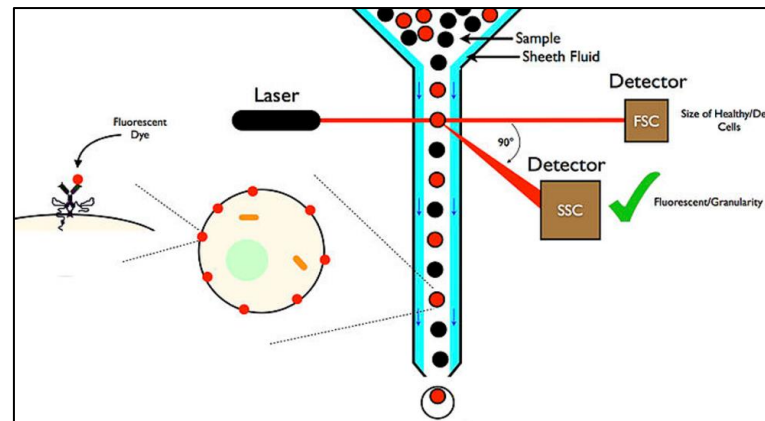
**Immunophénotypage lymphocytaire**

**+++**

**Recherche mutation MYD88**

# MW- Immunophénotypage (cytométrie de flux)

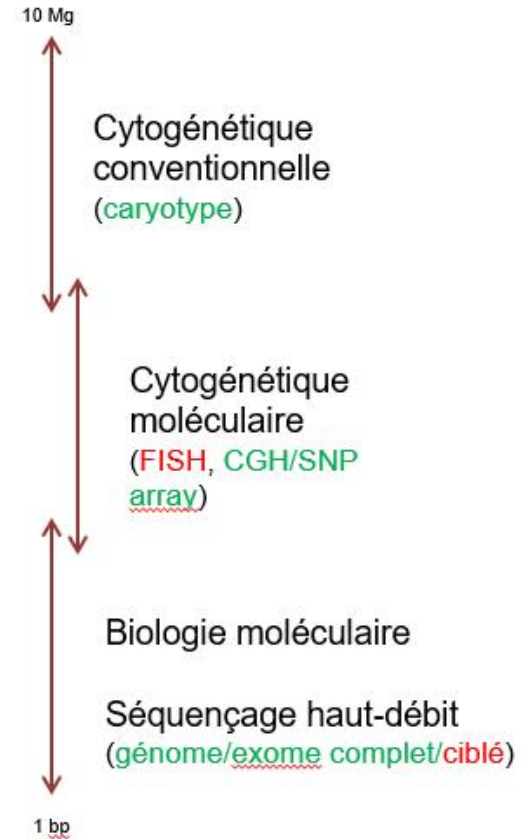
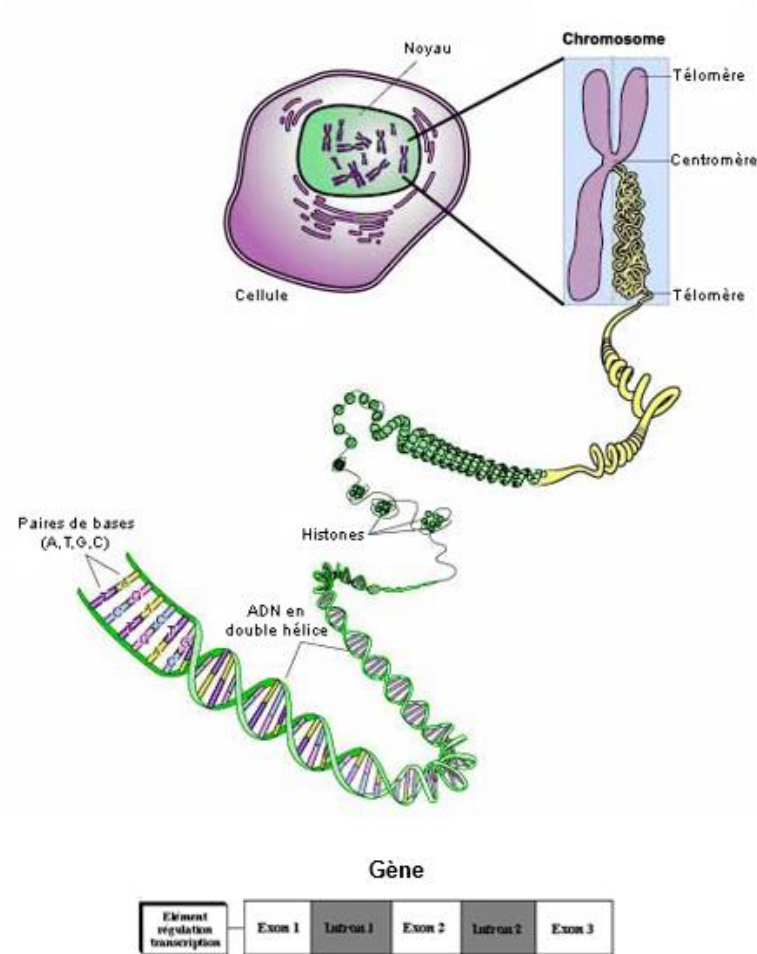
- **Phénotypage** : identifier marqueurs/protéines à la surface des cellules
  - Marqueur de lymphocytes B matures
  - CD19/20+, 5-, 10-, 23-



cytométrie de flux

- **CD22 faible, CD25+, CD103- CD13+** (diagnostic différentiel avec LZM splénique/ tricho)
- **CD5** : 5 à 20% des cas

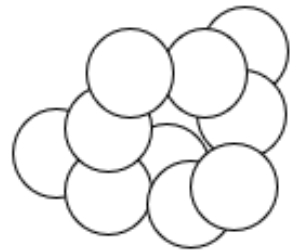
# Techniques d'analyse du génome



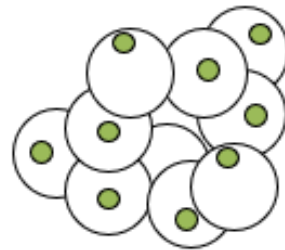
# MW- Anomalies génétiques

---

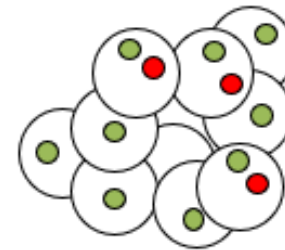
- **Acquises** : présentes seulement dans les cellules tumorales
  - **Clonales** : plusieurs cellules présentant la même anomalie
  - **Primaires ou secondaires** (sous-clonales)
- = initiales ou apparaissant au cours de l'évolution de la maladie



Pas d'anomalie



Primaire



Secondaire



# MW – MYD88

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

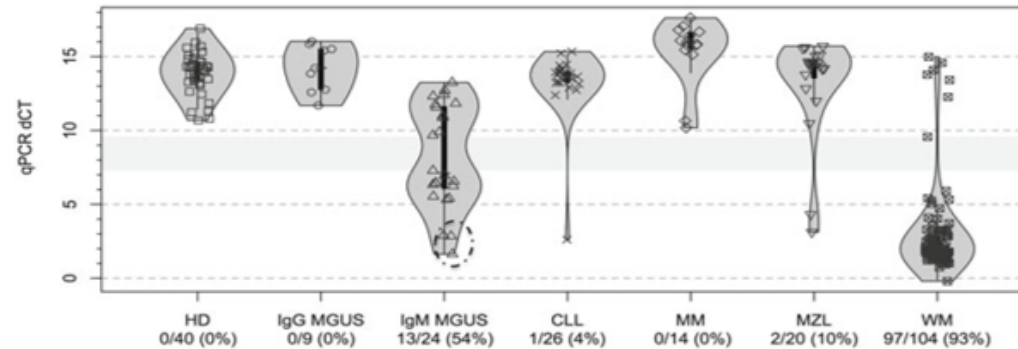
ORIGINAL ARTICLE

## MYD88 L265P Somatic Mutation in Waldenström's Macroglobulinemia

- **MYD88 L265P** (>95% des patients MW)
- Événement le plus souvent précoce (**clonal**)  
probablement initiateur de la maladie

**MYD88** Chr. 3p22

Exons 3-4

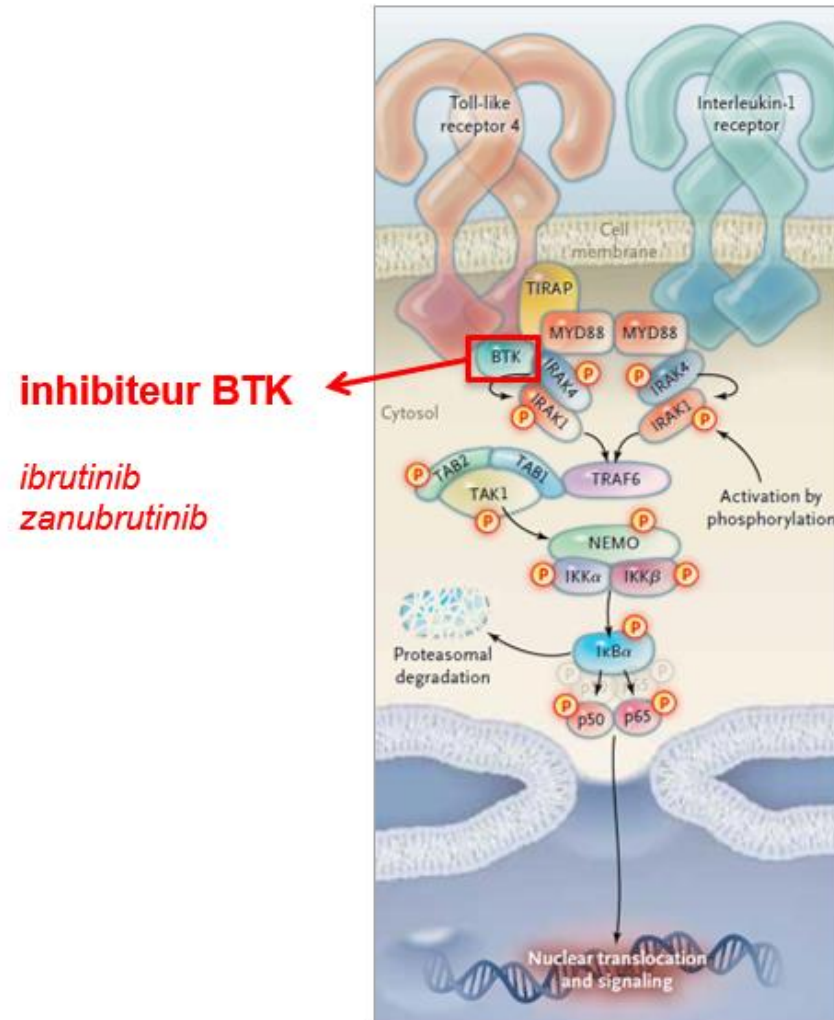


GMSI IgM (60-80%), LBDGC-ABC (30%), LZM (5-10%), LLC (2-5%)

Treon NEJM 2012

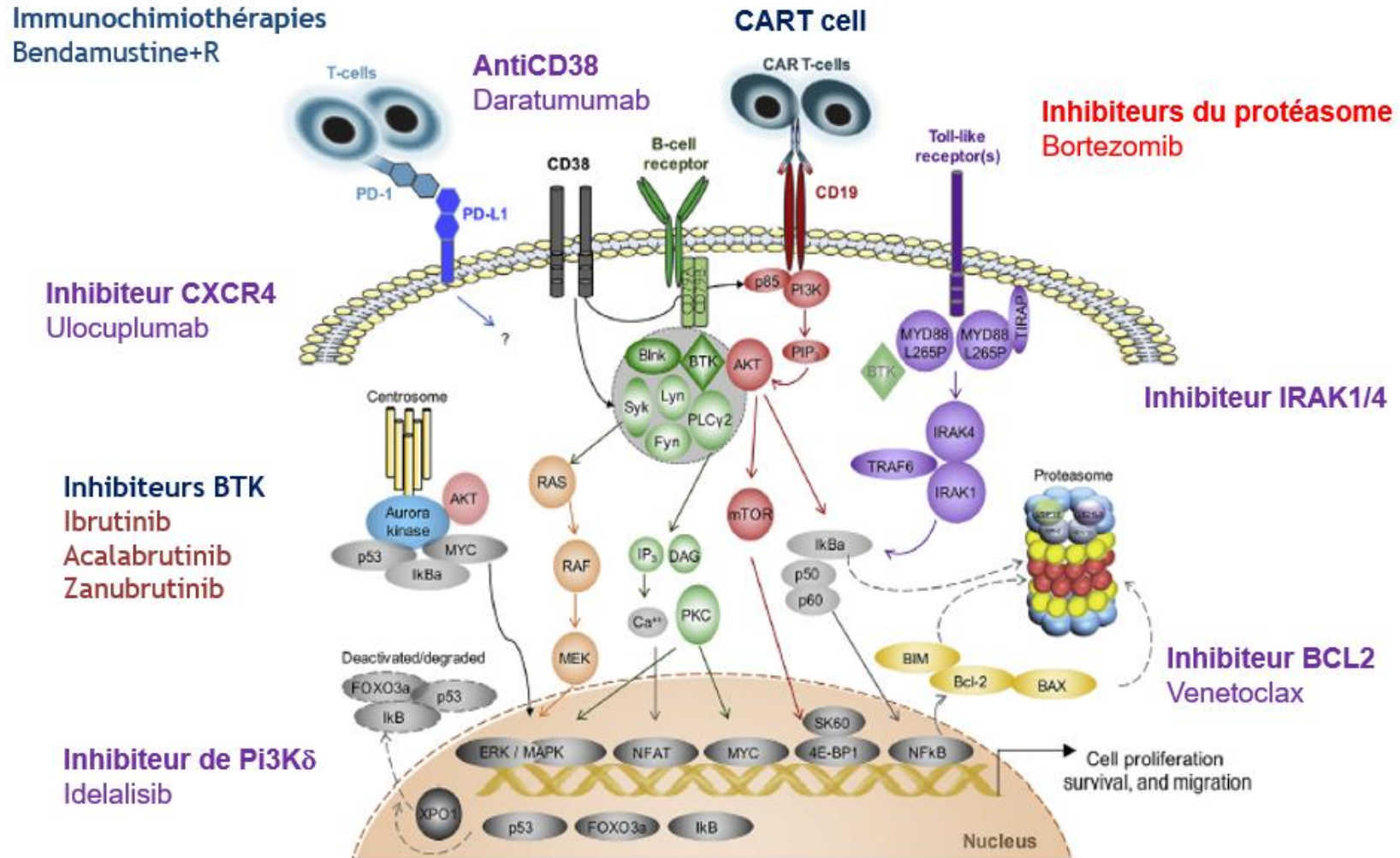
Xu Blood 2013

# MW- Mutation MYD88



- Survie/prolifération des cellules de MW
- Cible thérapeutique ?

# MW- De la biologie aux nouvelles thérapeutiques



# MW- MYD88 : Intérêt diagnostique

---

- **MYD88 L265P**
  - 95% MW = **marqueur diagnostique essentiel**
  - 60% pic IgM
  - L'absence de mutation MYD88 L265P n'exclut pas (encore) le diagnostic
  - Autres mutation de MYD88 non L265P < 1%
- **Intérêt pour diagnostic différentiel**
- **Intérêt thérapeutique ?**

# MW- Facteurs pronostiques

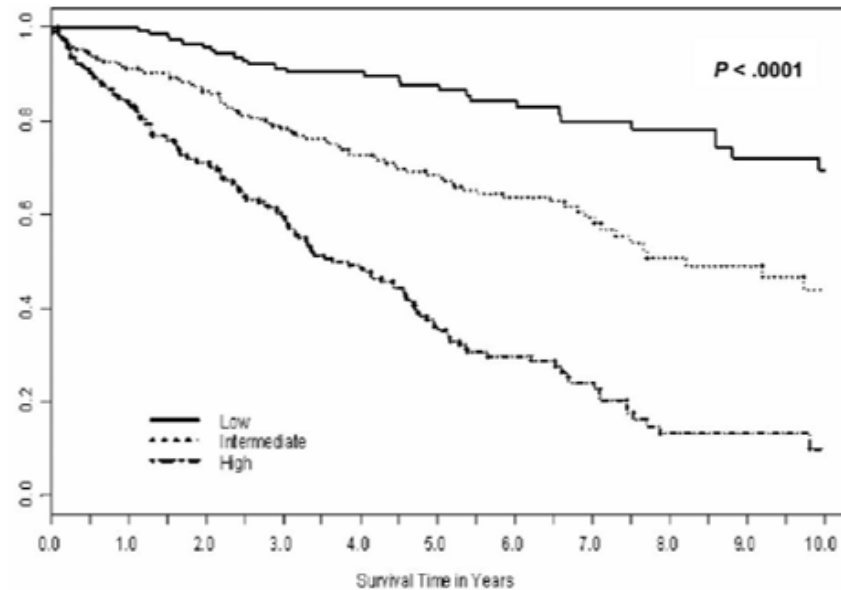
## Variables

Age > 65 y
Hemoglobin $\leq$ 11.5 g/dL
Platelet count $\leq$ $100 \times 10^9/L$
$\beta$ 2-microglobulin > 3 mg/L
Monoclonal IgM concentration > 7.0 g/dL

## Score IPSS

Low	0 or 1 (except age)
Intermediate	age or 2
High	$\geq$ 3

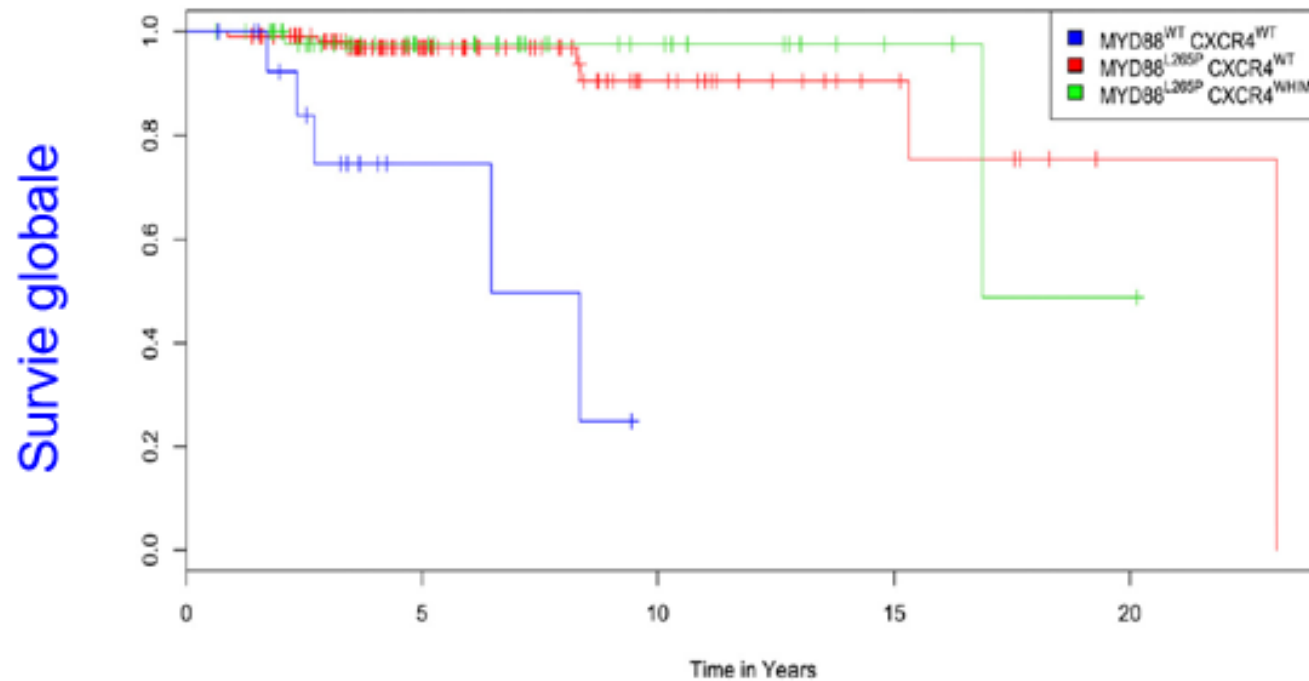
Survie globale



Quid  
MYD88 ?  
Autres ?

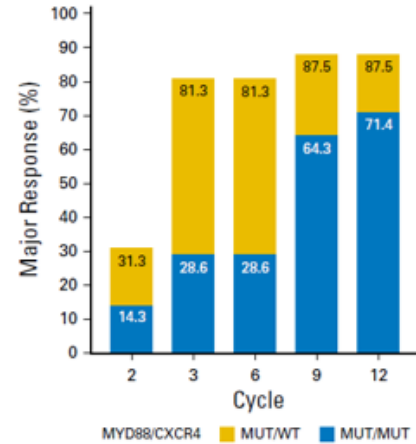
# MW – Facteurs pronostiques

Impact péjoratif de l'absence de mutation *MYD88* L265P



# MW- Facteurs pronostiques ? prédictifs ?

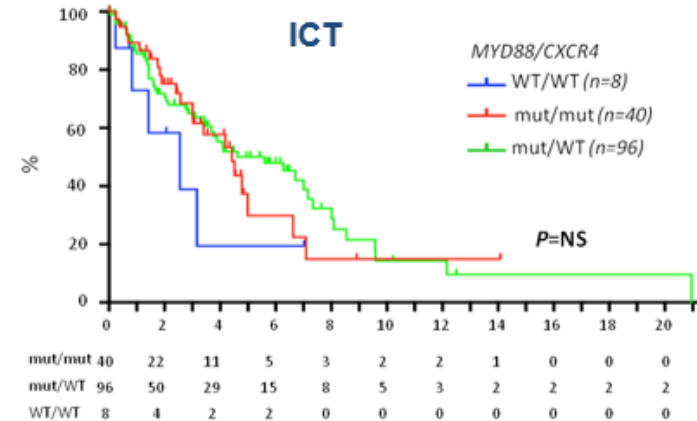
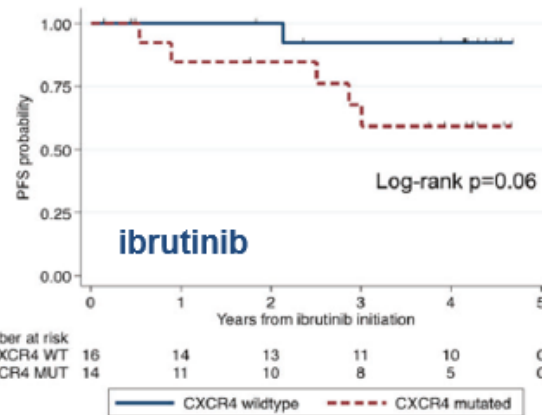
## Mutations CXCR4 (30-40% des patients)



MYD88 L265P, CXCR4 muté

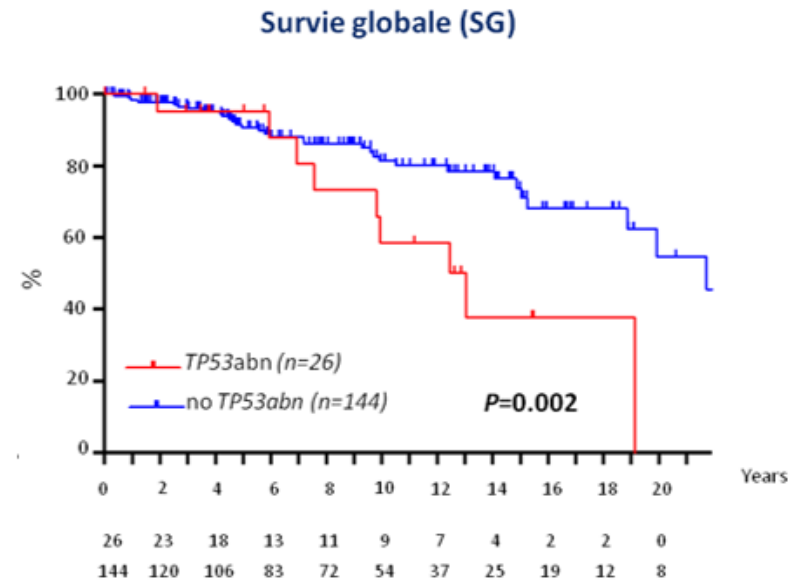
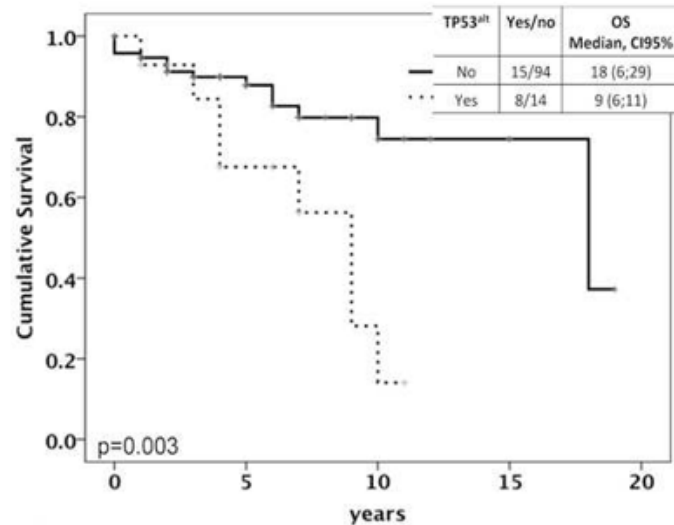
Réponses + lentes et moins bonnes

Progression + fréquente ? Survie moins bonne ?



# MW- Facteurs pronostiques ? prédictifs ?

*Anomalies TP53 (délétion 17p et/ou mutation TP53) (10% des patients)*



Survie moins bonne sous immunochimiothérapie

Intérêt des nouvelles thérapeutiques (inhibiteur BTK) ?



# MW- Maladie multi-étapes



● MYD88

Pic IgM isolé  
(MGUS)

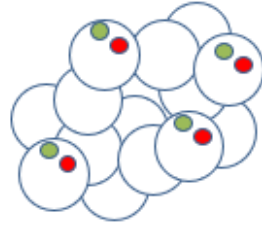
	IgM monoclonale bénigne asymptomatique
IgM sérique	+
Infiltration médullaire en morphologie	-
Symptômes liés à l'infiltration tumorale	-
Symptômes liés à l'IgM	-

# MW- Maladie multi-étapes



● MYD88

MGUS IgM



● MYD88

● CXCR4, autres

MW indolent

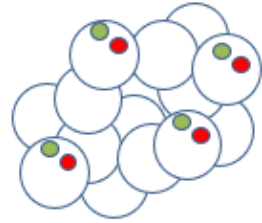
	IgM monoclonale bénigne asymptomatique	MW asymptomatique
IgM sérique	+	+
Infiltration médullaire en morphologie	-	+
Symptômes liés à l'infiltration tumorale	-	-
Symptômes liés à l'IgM	-	-

# MW- Maladie multi-étapes



● MYD88

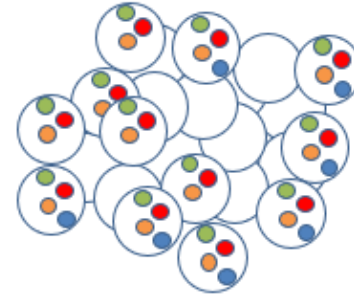
MGUS IgM



● MYD88

● CXCR4, autres

MW indolent



MW symptomatique

	IgM monoclonale bénigne asymptomatique	MW asymptomatique	MW symptomatique
IgM sérique	+	+	+
Infiltration médullaire en morphologie	-	+	+
Symptômes liés à l'infiltration tumorale	-	-	+
Symptômes liés à l'IgM	-	-	+

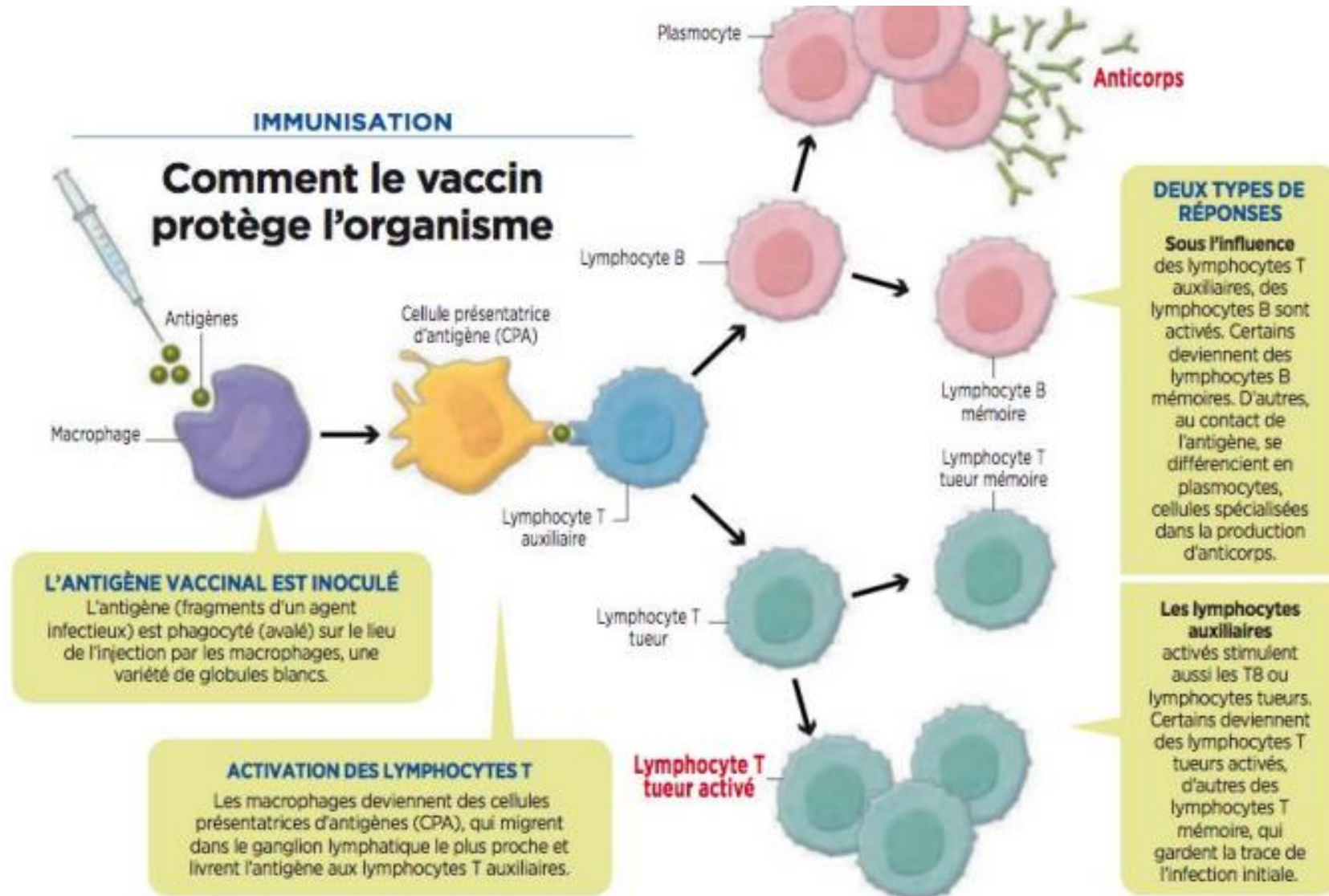
# MW - Biologie

---

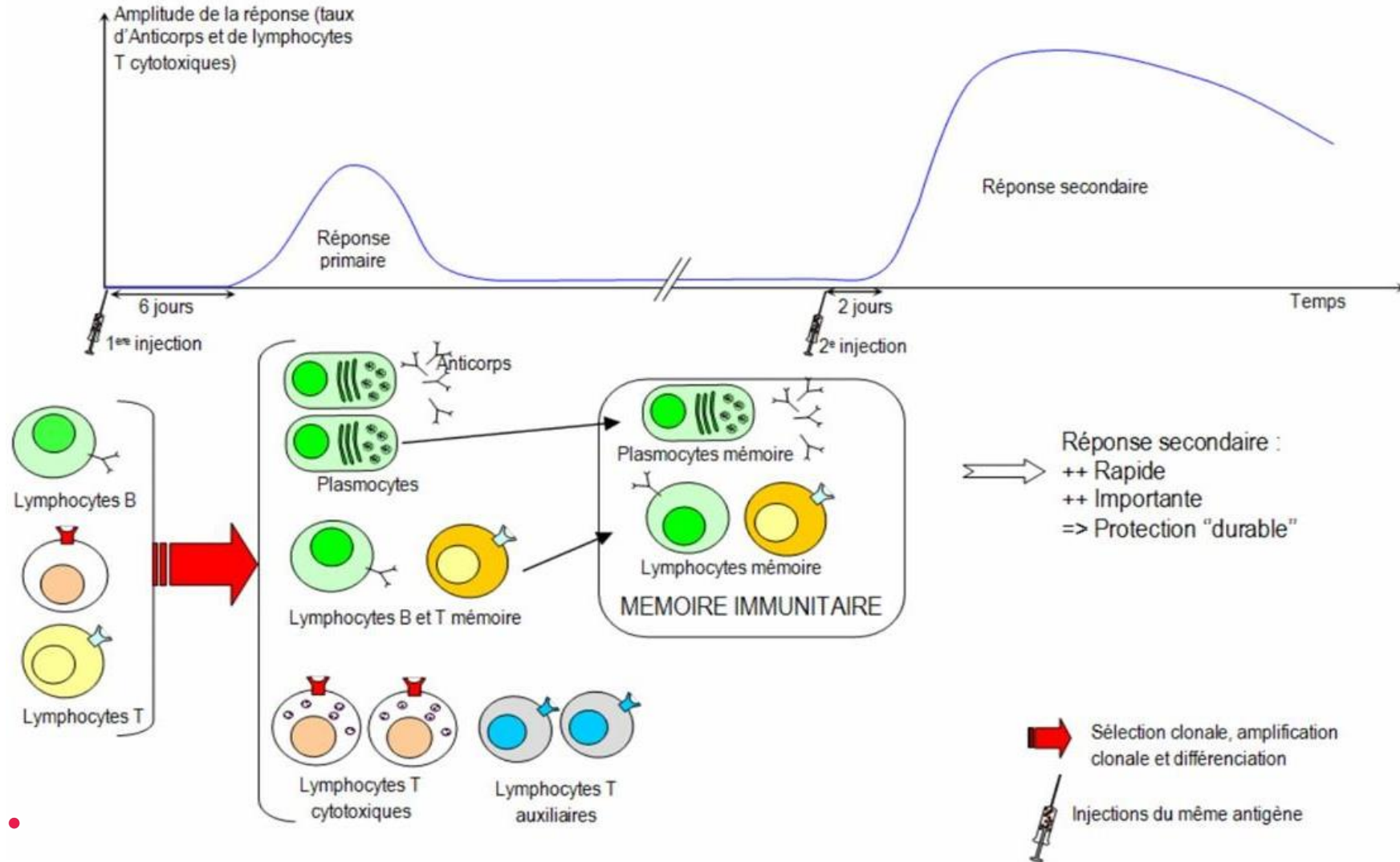
- Aide au diagnostic et au pronostic
- Mutation **MYD88 L265P**
  - 90 à 95% des MW : marqueur diagnostique essentiel
  - < 5% autres lymphomes indolents B
  - Absence n'exclut pas (encore) le diagnostic de MW
- Prédiction résistance aux drogues : MYD88 WT, anomalies TP53
- **Stratification** thérapeutique selon caractéristiques biologiques ?
- Encore du travail (génomique, épigénétique, microenvironnement)

# **Vaccination anti-SARS-CoV-2** **chez les patients atteints de maladie de** **Waldenström**

# Vaccination

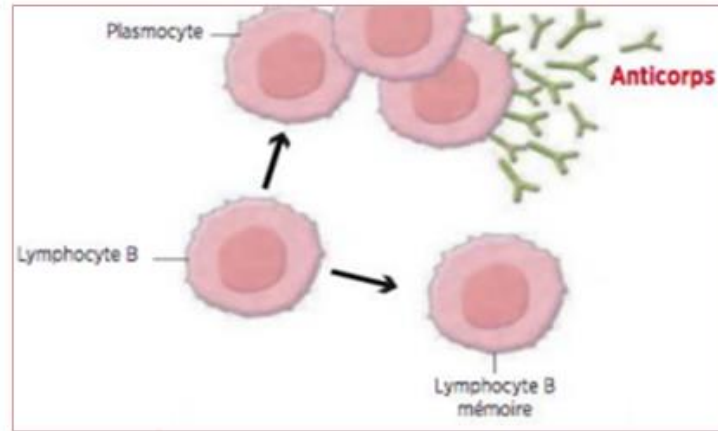


# Vaccination





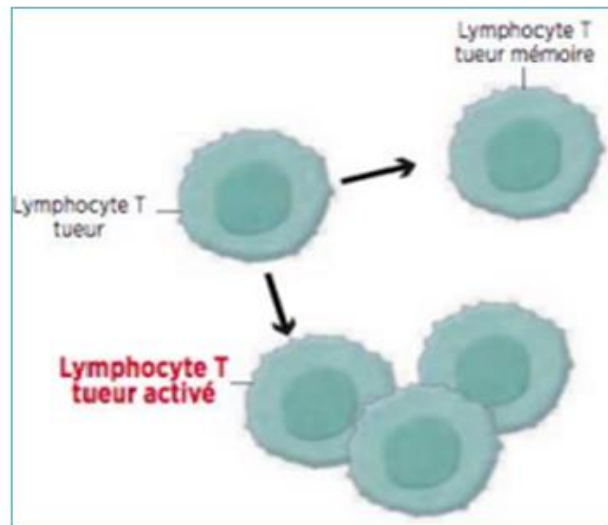
# Vaccination – Comment l'évaluer ?



## Sérologie (taux d'anticorps)

### Anti-SARS-CoV-2

- . anti-N (post infection)
- . **anti-S** (post infection et **post vaccination**)

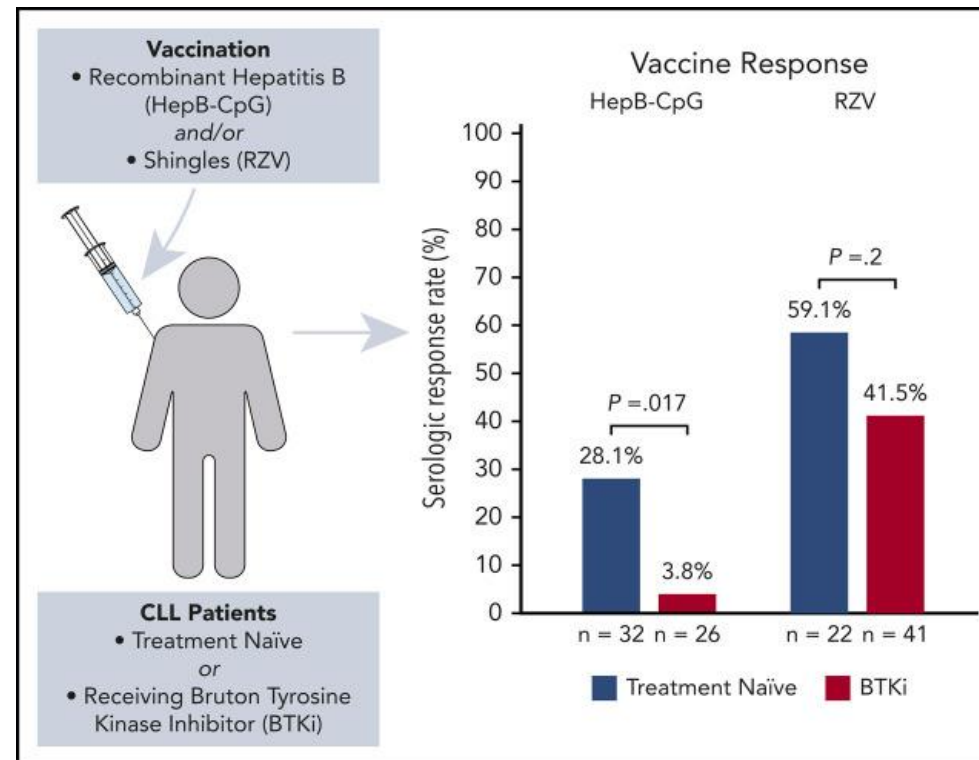


Mise en présence antigène et lympho T :  
Techniques Quantiferon, Elispot



# Vaccination en hématologie

- Anomalies quantitatives et qualitatives des lymphocytes B et T
- Secondaires à la maladie hématologique et aux traitements



# Vaccination anti-SARS-CoV-2 et MW

---

- Étude menée sur plusieurs centres en France
- Enquête électronique via SILLC et Waldenström France (avril-juin 2021)



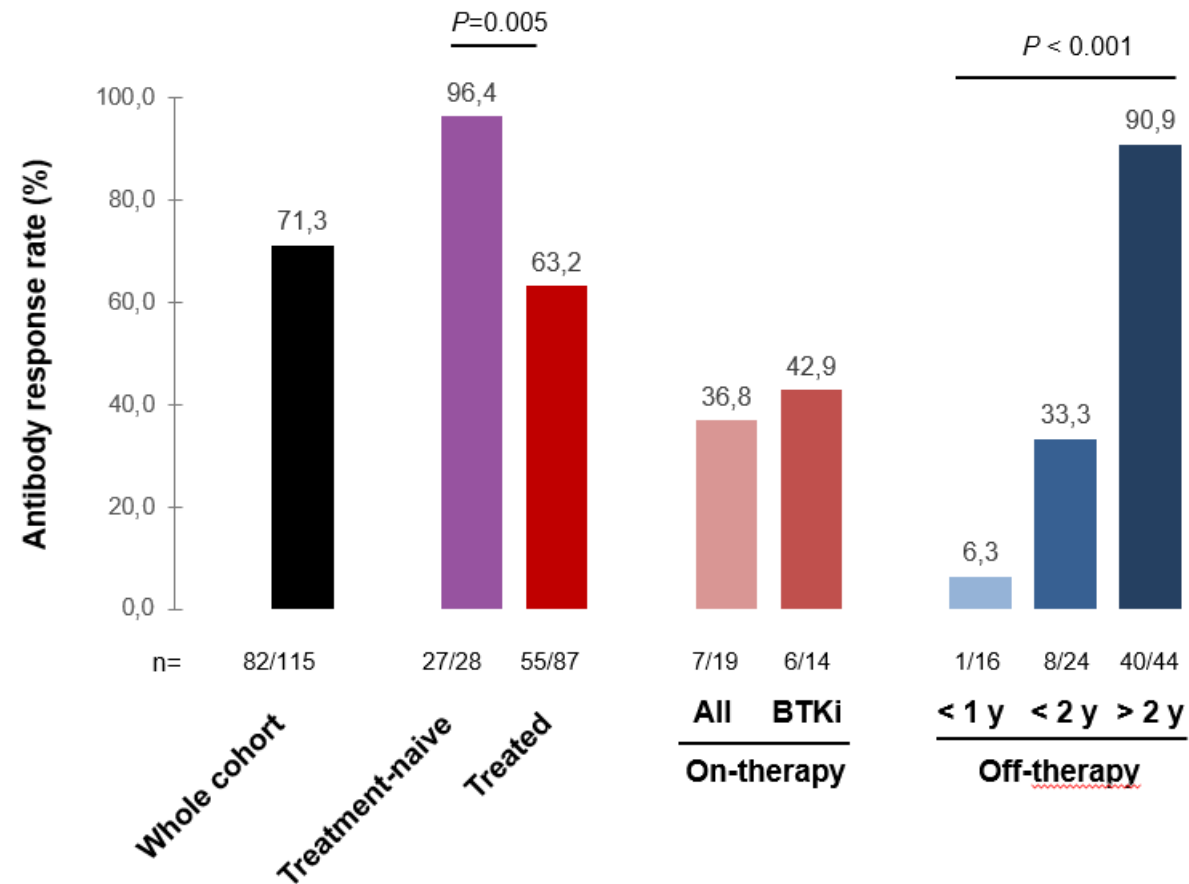
- **Sérologie anti-SARS-CoV-2** disponible pour **115 patients** et **réalisée en** médiane à 47 jours (15-123) après 2ème dose

# Vaccination anti-SARS-CoV-2 et MW

Main characteristics	Whole cohort
	<b>n (%)</b>
Total	115 (100)
<b>Median age at vaccination, years (range)</b>	72 (43-94)
<b>Sex, male</b>	71 (63)
<b>Vaccination type</b>	
Bnt162b2 (Pfizer)	105 (91.5)
ARNm-1273 (Moderna)	4 (3.5)
ChAdOx1-S (AstraZeneca)	6 (5)
<b>Number of previous lines of therapies</b>	
0	28 (24.5)
1	53 (46)
2 or more	34 (29.5)
<b>Therapy status</b>	
<u>On-therapy</u>	19 (16.5)
<u>Off-therapy</u> < 12 months	16 (14)
<u>Off-therapy</u> < 24 months	24 (21)
<u>Off-therapy</u> ≥ 24 months	44 (38)
<b>Type of ongoing treatment</b>	n=19
Immunochemotherapy	3
Rituximab monotherapy	2
Ibrutinib	14

# Vaccination anti-SARS-CoV-2 et MW

- **Taux de positivité = 71%** (n=82/115) pour toute la cohorte
- **Sérologie anti-S négative** : n=33/115 (29%)



# Vaccination anti-SARS-CoV-2 et MW

---

- En cours
  - Recueil données 3ème dose
    - Sur les 33 patients avec sérologie négative post 2 doses, 12 (36%) ont une sérologie positive après 3 doses
  - Etude des fonctions lymphocytaires T (Quantiféron et Elispot COVID) :
    - Patients avec sérologies anti-S négatives et positives

# Et maintenant...

---

## Quelques questions

# Questions 1/3

---

- **Pronostic :**

- Y-a-t-il un intérêt à étudier le profil d'expression génique durant le diagnostic, cela permettrait d'évaluer les patients afin de prédire un risque d'évolution (faible, intermédiaire, élevé)
- J'ai 55 ans, diagnostiquée WM en février 2021, de la neuropathie (pris Pregabaline sans aucun effet), actuellement sans traitement, est-il possible que je vive encore des années sans traitement et sans que la maladie n'évolue ? Sait on évaluer combien de temps et sur quels critères peut on établir ce type de pronostic ? Existe-t-il des personnes jeunes diagnostiquées WM ne nécessitant jamais de traitement ?
- Y a-t-il des données récentes sur la durée de vie moyenne d'un patient atteint de cette maladie ?

---

- **Adaptation traitement vs génétique :**

- Des essais évaluant un éventuel impact thérapeutique des anomalies moléculaires et cytogénétiques notamment del 6q, 17 b, mutation TP53, SPI1 sont-ils prévus ? si oui, à quelle date ?

- **Biologie :**

- Quelle est la durée de « vie » des IgM dans le corps ? Quel est leur processus d'élimination naturel (organes concernés, voies métaboliques,...) ?



# Questions 2/3

- **COVID-19 et vaccination :**

- J'ai reçu ma première injection en janvier, la deuxième en février et la troisième en juin. Serait-il souhaitable de penser à une quatrième injection d'ici la fin de l'année ? Ce qui ferait 6 mois entre les deux dernières.
- Comme d'autres patients immunodéprimés ou ayant suivi un traitement, je n'ai pas développé d'anticorps malgré trois injections du vaccin anti Covid-19. Quel traitement en cas d'infection préconisez-vous entre les traitements monoclonaux et l'antiviral de Merck ?
- La vaccination antigrippale est-elle utile pour les personnes qui n'ont pas fabriqué d'anticorps contre la Covid-19 ? (seront-ils capables de fabriquer des anticorps contre la grippe?)

# Questions 3/3

---

- Actuellement sans traitement (IgM à 14g/L, trop d' Anti-Mag, analyses de sang et scanner normaux) : pour la 3ème dose dois- je continuer absolument avec Pfizer ou puis-je être vaccinée avec Moderna ?



# Deuxième partie

---

# Maladie de Waldenström ou Macroglobulinémie

**Pr Véronique LEBLOND**

Professeur émérite, Sorbonne Université  
Service d'hématologie clinique, Hôpital de la Pitié  
Saplêtrière - Paris



# Les bonnes questions

---

- Qui traite t-on ?
- Quand traite t-on ?
- Comment traite t-on ?

# Les bonnes questions

---

- **Qui traite t-on ?**
- Quand traite t-on ?
- Comment traite t-on ?

# Le choix du traitement dépend ...

---

- Des caractéristiques du patients
  - Comorbidités et état général plus que l'âge
- Des caractéristiques de la maladie
  - Présence de cytopénie (anémie, thrombocytopénie)
  - Nécessité de contrôler rapidement la maladie
  - Profil génétique des cellules
- Et aussi ..
  - Les facteurs pronostiques
  - Envisager ou non une intensification thérapeutiques ( allogreffe, autogreffe)

- 
- Evaluation gériatrique,
  - RCP hémato-gériatrique
  - et prise en charge en commun
  - des patients âgés atteints d'hémopathies
  - malignes



# Qu'elle est la finalité de la Collaboration entre Hématologues et Gériatres ?

---

- Mettre en place un Programme Personnalisé de Soins intégrant :
  - La pathologie hématologique
  - L'impact du traitement oncologique
  - Les co-morbidités
  - L'interaction entre chimiothérapie et comorbidités
  - Le niveau de dépendance
  - La volonté du patient
  - Les possibilités d'accès aux soins hémato-gériatrique
  - La politique de suivi concertée

# Les bonnes questions

---

- Qui traite t-on ?
- **Quand traite t-on ?**
- Comment traite t-on ?

# Critères cliniques et biologiques pour initier le traitement

---

## Notion de Waldenström asymptomatique

- 30% à 40 % des cas sont asymptomatiques au diagnostic et ne nécessitent pas de traitement
- Un traitement précoce dans les lymphoproliférations de bas grade ne prolonge pas la survie et peut induire des résistances au traitement

# Éléments cliniques et biologiques impactant la décision thérapeutique

---

- Quelques notions sur l'évolutivité spontanée :
  - Temps médian pour initiation d'un traitement chez un patient initialement asymptomatique > 7 ans
  - Probabilité cumulée de progression vers une maladie symptomatique :
    - 6 % à 1 an
    - 39 % à 3 ans
    - 59 % à 5 ans
    - 68 % à 10 ans

# Symptômes

---

- Soit liés au syndrome tumoral et à la prolifération des lymphocytes dans la moelle osseuse:
  - Fatigue, augmentation de volumes des ganglions ( 20%), de la rate (30%) , du foie (20%)
  - Anémie avec fatigue, essoufflement à l'effort etc...
- Soit liés à l'anticorps IgM
- Saignements
- Hyperviscosité: céphalées, troubles de la vue, confusion
- Manifestations neurologiques: fourmillements, douleurs ...
- Purpura, syndrome de Raynaud

# Critères cliniques et biologiques pour initier le traitement

---

## Notion de maladie progressive

- Neuropathie progressive
- Augmentation de la masse tumorale
- Augmentation *significative* de l'IgM monoclonale

# Traitement de la maladie de Waldenström

---

## Traitements symptomatiques

- Plasmaphérèses: échanges plasmatiques pour diminuer la viscosité du sang ou pour retirer l'IgM si elle est responsable de symptômes
- Traitement de la douleur en cas de neuropathie
- Erythropoïétine pour l'anémie

# Les bonnes questions

---

- Qui traite t-on ?
- Quand traite t-on ?
- **Comment traite t-on ?**

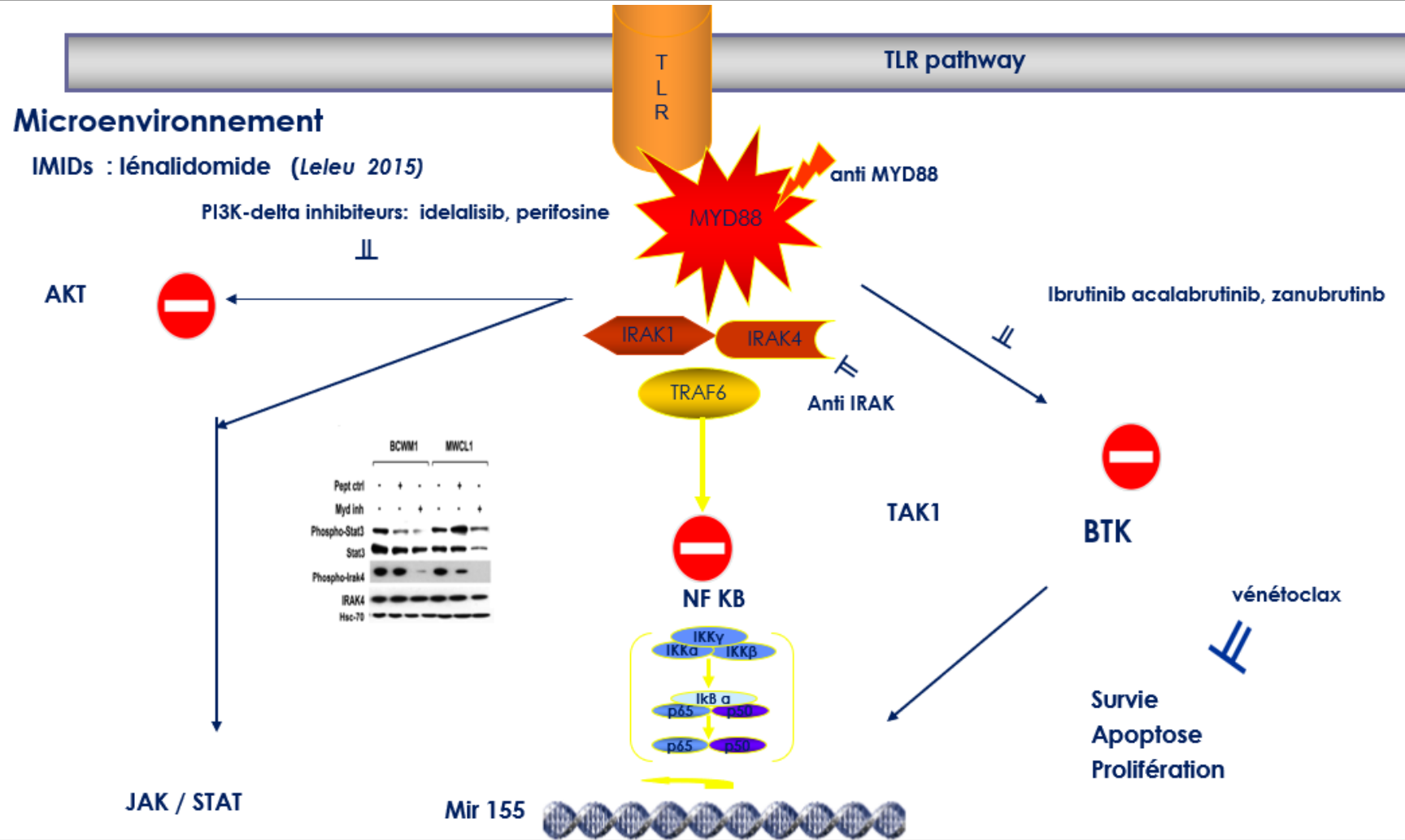


# Traitement : les options

---

- Anticorps monoclonaux
- Chimiothérapie (alkylant, analogues des purines etc...)
- Agents biologiques et thérapeutiques ciblées

# Nouveaux agents



# Immunchimiothérapie traitement de première ligne en Europe

Study	Agents	N (TN/RR)	ORR	MRR	VGPR	CR	PFS
Dimopoulos et al (1)	Cyclophosphamide Dexamethasone Rituximab	72 (72/0)	83%	74%	7%	7%	Median: 35 months
Rummel et al. (2)	Bendamustine Rituximab	19 (19/0)	NR	NR	NR	NR	Median: 69.5 months
	R-CHOP	22 (22/0)	NR	NR	NR	NR	Median: 28 months
Laribi et al. (3)	Bendamustine Rituximab	69 (69/0)	97%	96%	37%	19%	Median not reached: 87% at 24 years
Rummel et al. (4)	Bendamustine Rituximab	257 (257/0)	92%	88%	4%	NR	Median: 65 months

# Traitement non chimio 1/2

- Rituximab (R)-bortezomib

Study	Agents	N (TN/RR)	ORR	MRR	VGPR	CR	PFS
Ghobrial et al (1)	Bortezomib Rituximab	26 (26/0)	88%	65%	4%	4%	Median: not reached 79% at 24 months
Treon et al. (2)	Bortezomib Dexamethasone Rituximab	23 (23/0)	96%	83%	13%	8%	Median: 66 months
Dimopoulos et al. (3)	Bortezomib Dexamethasone Rituximab	59 (59/0)	85%	68%	10%	3%	Median: 43 months

- Rituximab en monothérapie neuropathie anti MAG ou patient très fragile

Study	Agent	N (TN/RR)	ORR	MRR	VGPR	CR	PFS
Gertz et al. (4)	Rituximab	69 (34/35)	53%	35%	0%	0%	Median: 23 months
Treon et al. (5)	Rituximab	29 (12/17)	66%	48%	0%	0%	Median: 14 months
Dimopoulos et al. (6)	Rituximab	75 (34/41)	47%	32%	7%	0%	Median: 20 months

# Traitement non chimio 2/2

- Ibrutinib seulement si chimiothérapie impossible

Study	Agents	N (TN/RR)	ORR	MRR	VGPR	CR	PFS
Treon et al. (7)	Ibrutinib	30 (30/0)	100%	83%	20%	0%	92% at 18 months
Dimopoulos et al.(6)	Ibrutinib Rituximab	75 (34/41)	92%	72%	26%	0%	82% at 30 months

# En rechute

- Reprendre un traitement par immunochimiothérapie en fonction de la durée de la réponse ou ibrutinib

Study	Agent(s)	N (TN/RR)	ORR	MR R	VGPR	PFS
Treon et al. (1)	Ibrutinib	63 (0/63)	91%	78%	27%	60% at 5 years
Dimopoulos et al. (2)	Ibrutinib	31 (0/31)	90%	71%	13%	86% at 18 months

# Ibrutinib : toxicity

**Bruising**



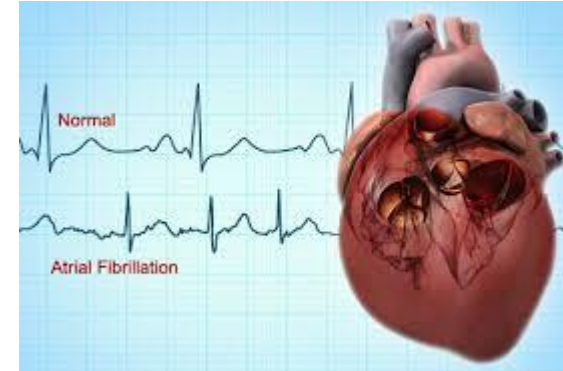
**Musculoskeletal pain**



**Diarrhea**



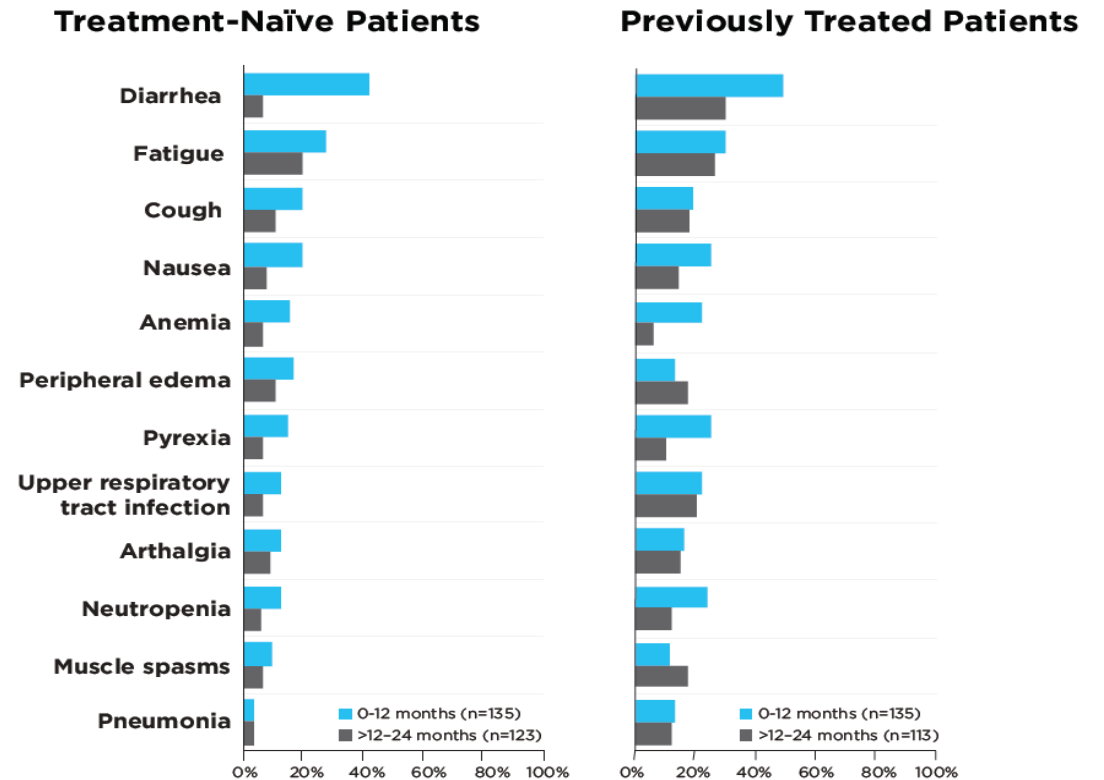
**Atrial fibrillation**



# Ibrutinib: effets secondaires

- Fréquents = Symptomatiques
  - saignements
  - Arthralgies
  - Crampes
  - Asthénie
  - Nausées
  - Diarrhées légères
- A connaitre les signes cutanés

Survenant chez plus de 20% des patients  
Tous grades





# Les signes cutanés

Nodules cutanés<sup>1</sup>



# Ibrutinib : Folliculites et staph aureus



*Ransohoff JD, et al. Cutaneous Adverse Events of Targeted Therapies for Hematolymphoid Malignancies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2017*



# Ibrutinib : Exanthème



*Ibrutinib-associated rash: a single-center experience of clinicopathological features and management. Br J Haematol 2016 aug 18.*

# Ibrutinib : Stomatite



*Imbruvica®*, LLC et lymphome du manteau – **bruton** tyrosine kinase

**Grade 3** – arrêt temporaire et corticothérapie orale

*Vigarios E, Beylot Barry M, Ysebaert L, Sibaud V. Ibrutinib-associated stomatitis: a case series. Br J Haematol, 2018 (in press)*

# Ibrutinib : Toxicités unguéales



- **Nail toxicities** : brittle nails (23-67 %), onychoschizia, onychorrhexis, onycholysis
- Long- term nail changes (> 6 months) - **Hair changes** (26 %): straightening and softening of the scalp hair
- Discomfort (nail appearance, pain) in 55 % of patients - Covalent binding to **cysteine 481**

*Bitar C, et al. Hair and Nail Changes During Long-term Therapy With ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia. JAMA Dermatol 2016;152:698-701*



# Ibrutinib : Hématomes en cible

---



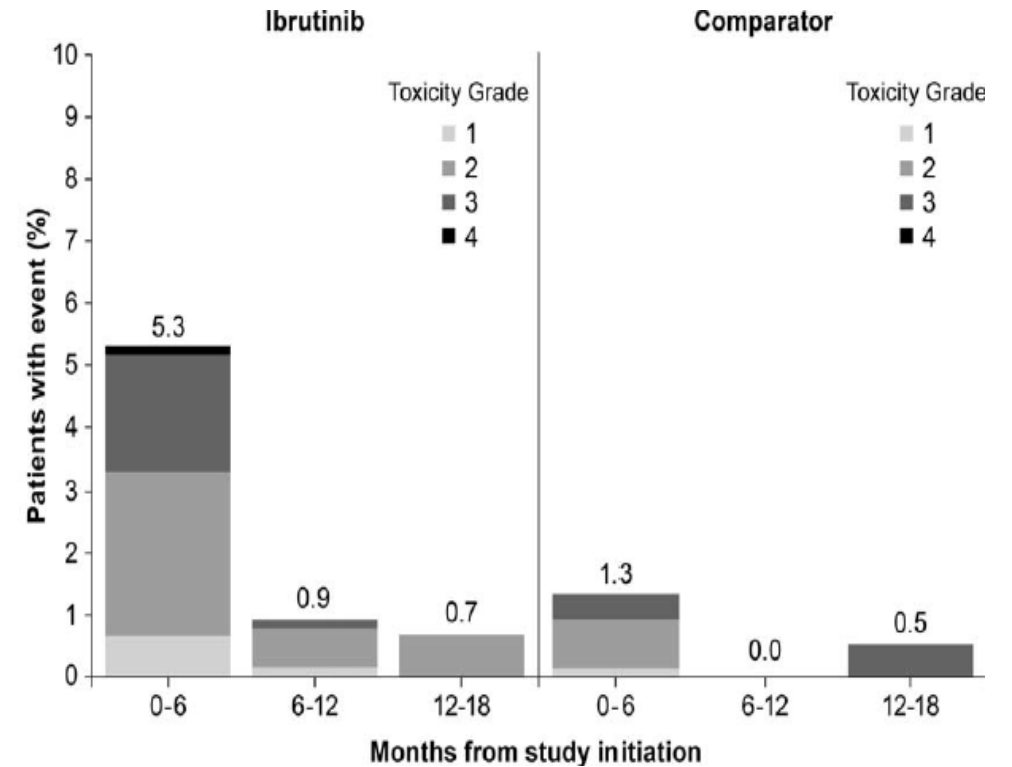
# Toxicité ibrutinib: thrombopénie saignement et cœur

- Thrombopénie: évènement rare, OK ibrutinib si  $>50\ 000$  :
  - Rarement profondes  $<25\ 000$  : surveillance NFP les 3 premiers mois de ttt
  - Myélogramme chez patients LCM  $<100\ 000$  plaq et multitraités (Toulouse: 2 CRMD)
- Saignements modérés: « Sd de Willebrand acquis » chez 50-60% des pts:
  - Inhibition de Tec/BTK plaquettes: voie agrégation au collagène (GpVI) et FvW (GpIb-IX-V)
  - Tests in vitro prédictifs du phénotype hémorragique clinique
  - STOP ibrutinib: 3-7j avant le geste: 5j suffisent en général (50% renouvellement plaquettaire)
  - Si Ts plaq: idéalement  $>4-6$ h après dernière prise d'ibrutinib
  - Souvent précoces ( $<2$  mois de traitement) et transitoires



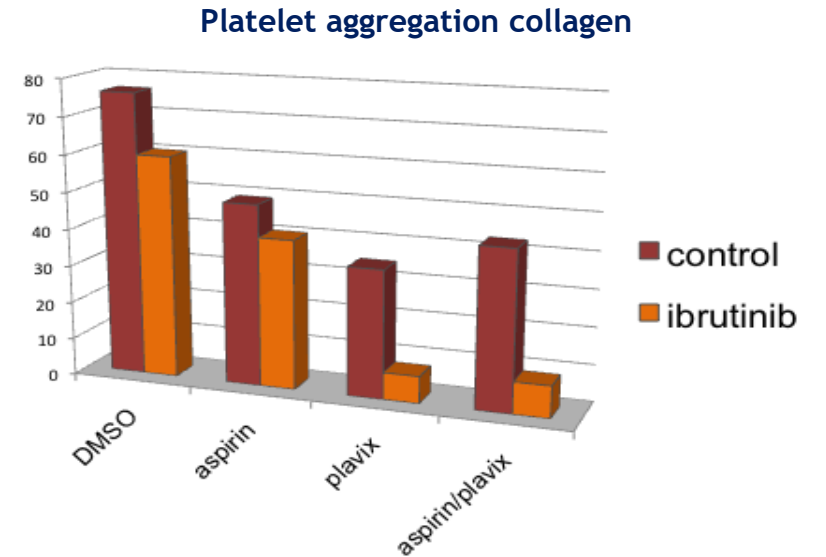
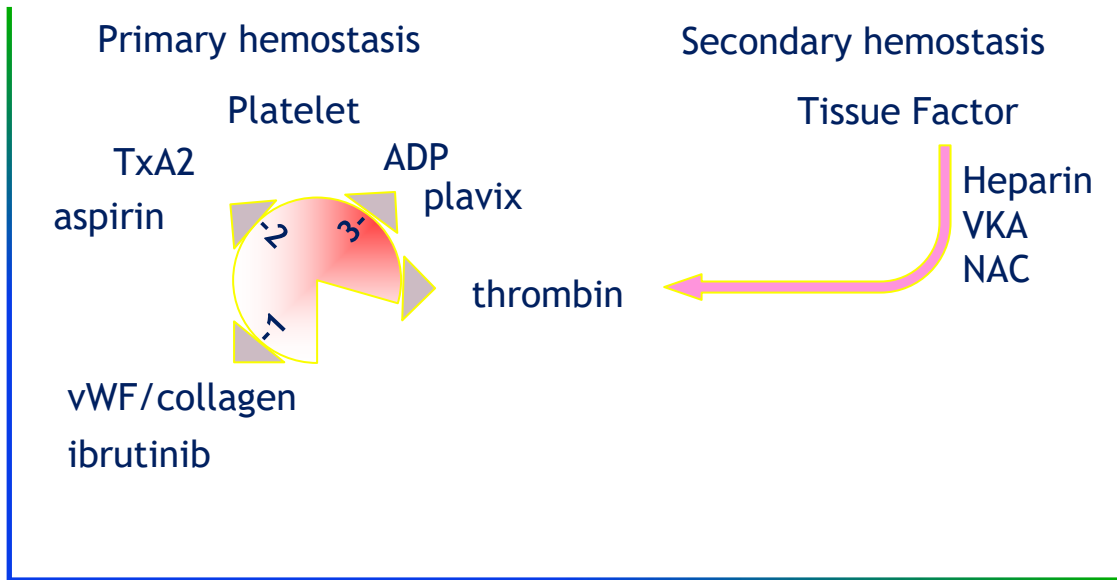
# Problèmes cardio vasculaires

- Arythmie cardiaque (8 -13%) surtout chez des patients avec antécédents cardio-vasculaires
- Risque d'hypertension artérielle
- Surveiller la TA +++





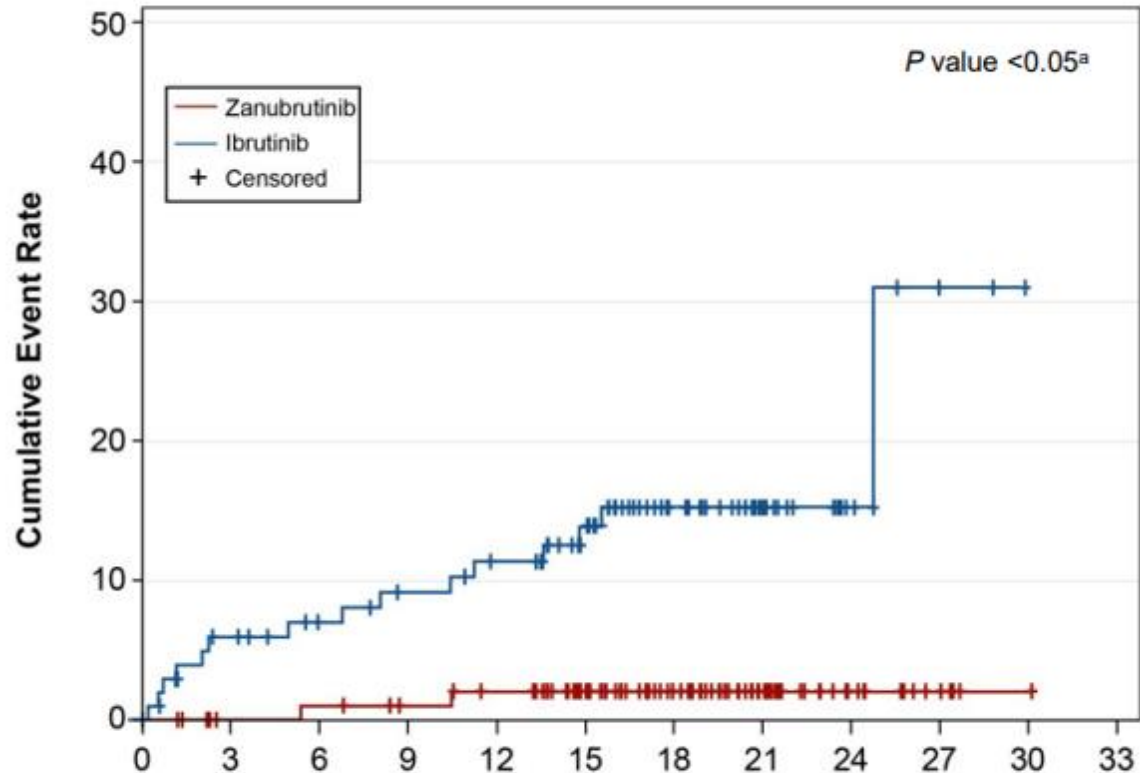
# Perspectives et recommandations



	none	aspirin	plavix	Aspirin + plavix	Heparin	VKA NAC	VKA/NAC+ aspirin
ibrutinib	✓	✓	✗	✗	✓	✓ ✓	✗

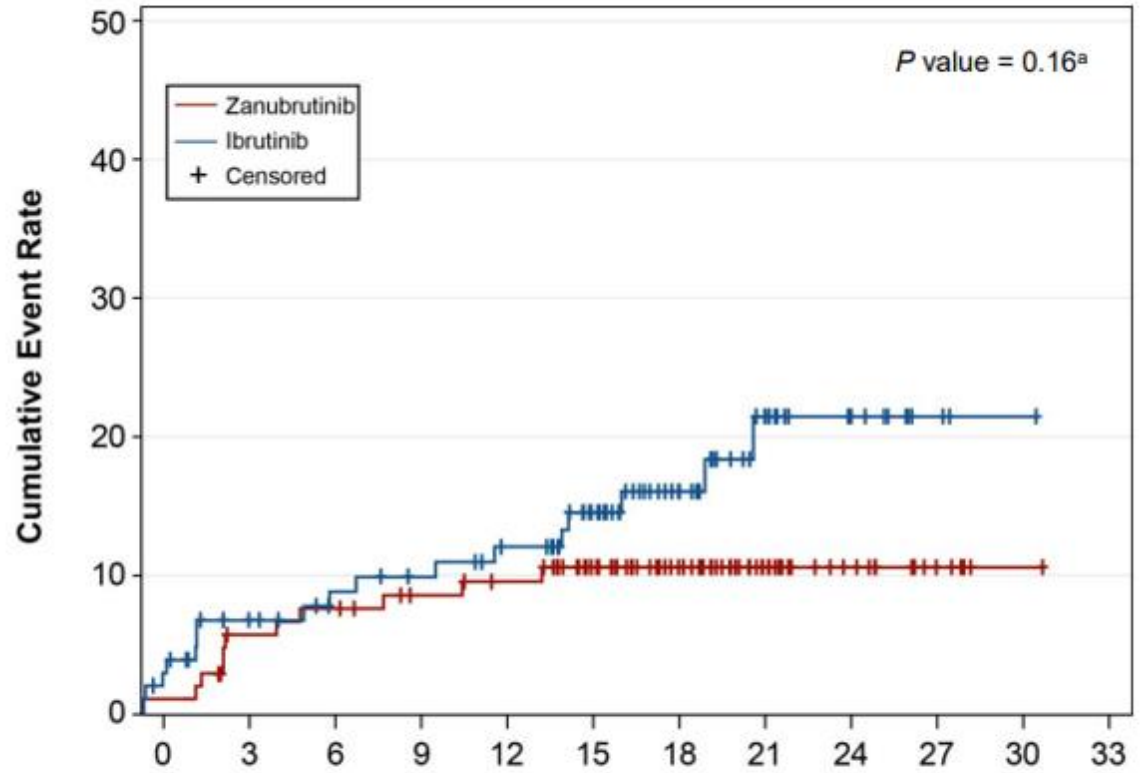
# ASPEN : Time to AE – Risk Analysis Over Duration of Treatment

Kaplan-Meier Curve: Time to **Atrial Fibrillation/Flutter**



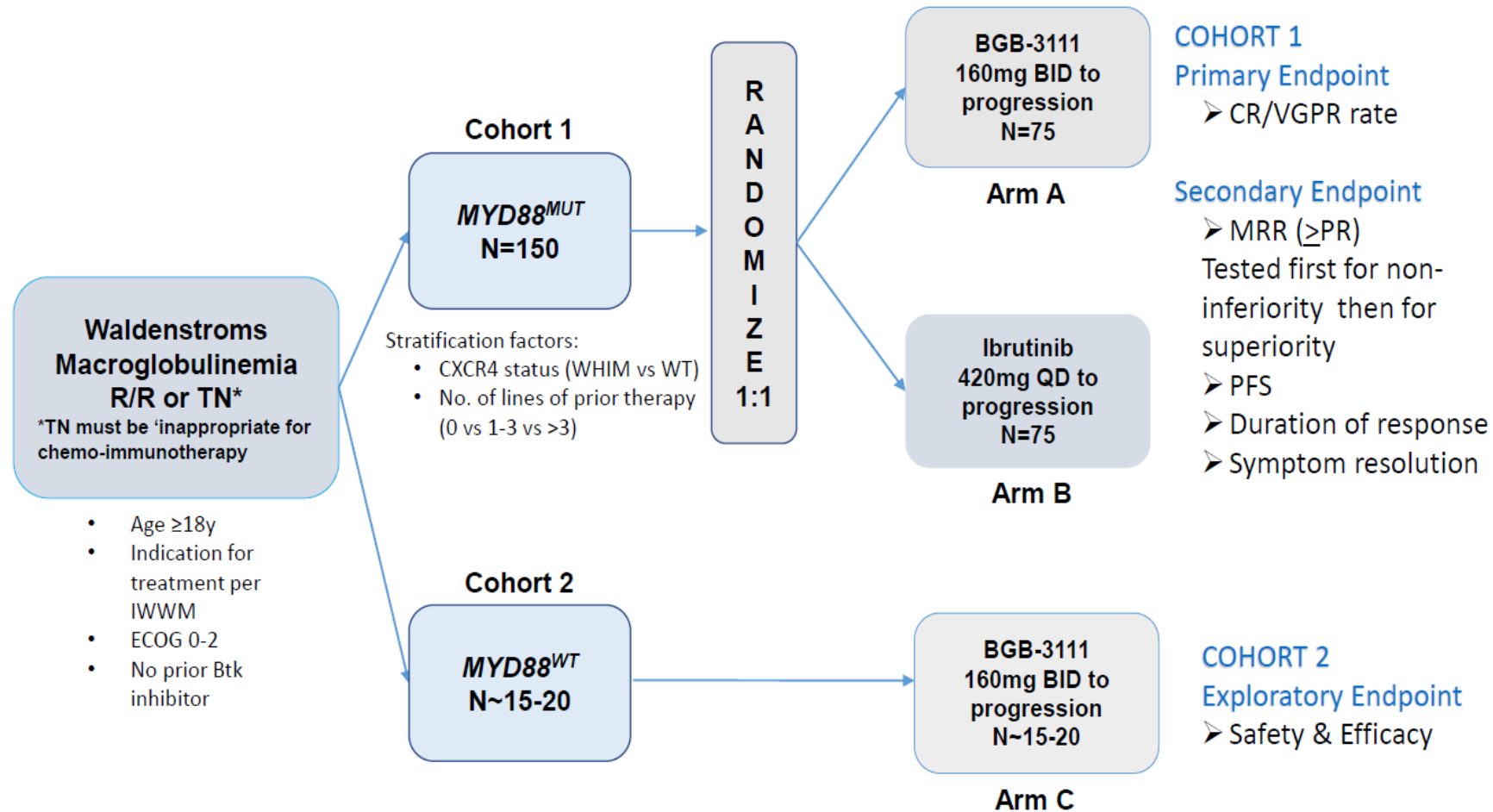
	No. at Risk											
Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Zanubrutinib	101	95	94	92	89	81	57	34	15	7	1	0
Ibrutinib	98	87	83	78	74	66	46	28	13	3	1	0

Kaplan-Meier Curve: Time to **Hypertension**



	No. at Risk											
Months	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Zanubrutinib	101	90	88	84	81	73	51	28	14	7	1	0
Ibrutinib	98	84	80	75	71	61	42	24	11	3	1	0

# Schéma de l'étude BGB-3111-302



# ECWM-1 Study Design



# European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia ECWM - Trials 2018/19



## Trials First Line

**ECWM-1 (Phase III)**  
**DRC versus Bortezomib-DRC**  
European, over 60 centers

**ECWM-2 (Phase II)**  
**Bortezomib-Rituximab/Ibrutinib**  
European  
30 centers

**CZAR-1 (ECWM-3) (Phase III)**  
**Carfilzomib/Ibrutinib vs Ibrutinib**  
European  
60 centers

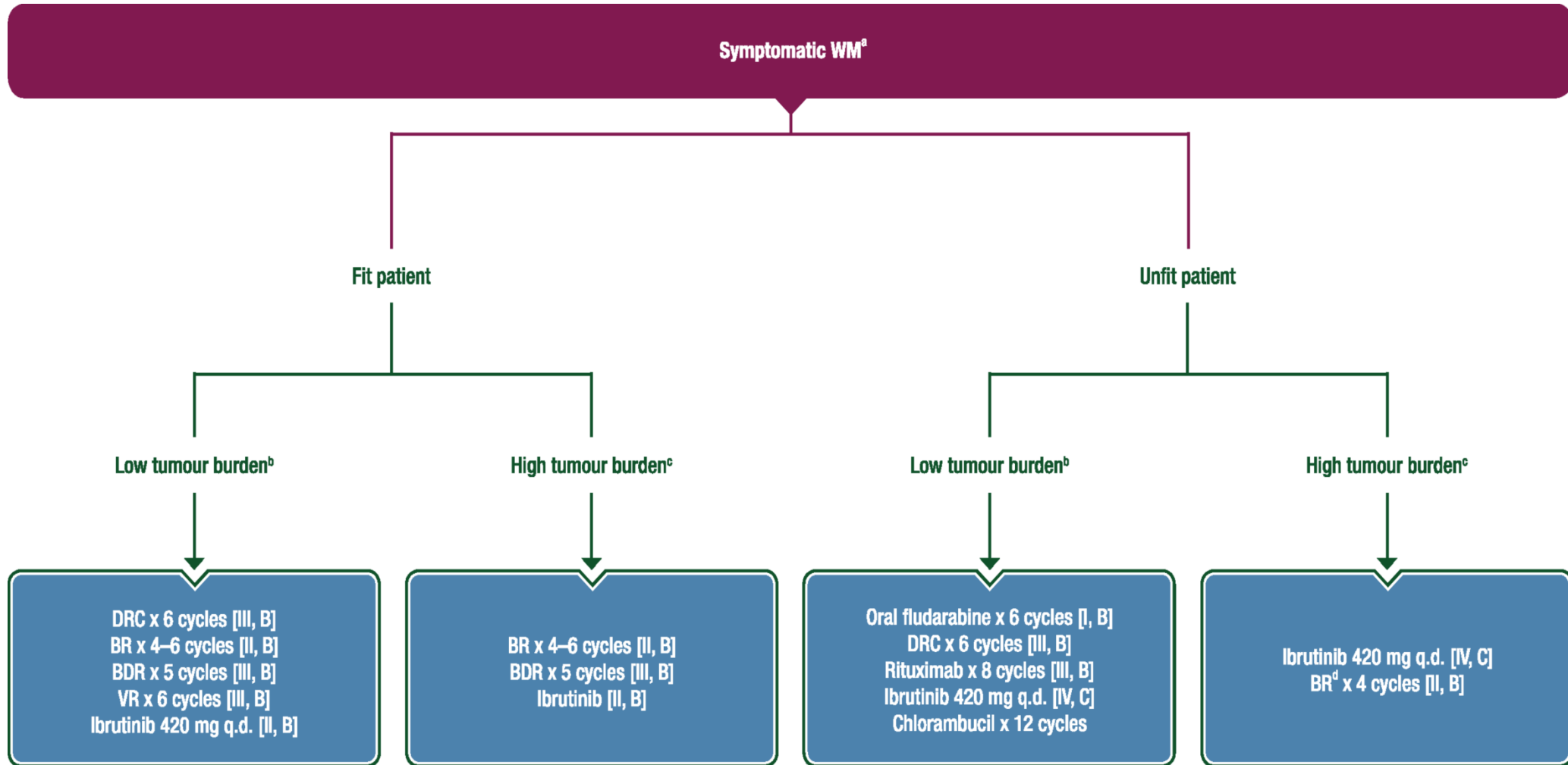
## Relapse

**CZAR-1 (ECWM-3) (Phase III)**  
**Carfilzomib/Ibrutinib vs Ibrutinib**  
European  
60 centers

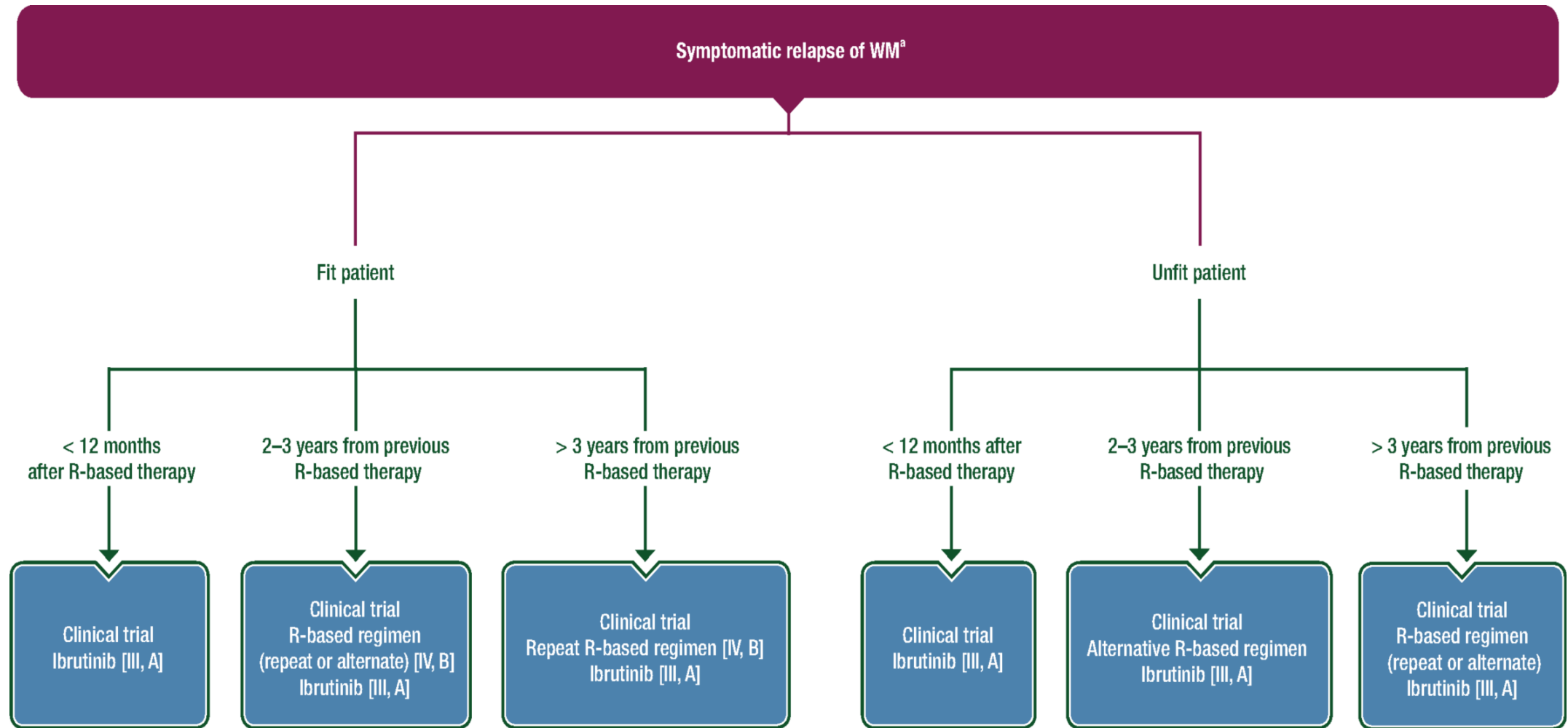
**ECWM-R2 Phase II;**  
**Hovon, Greece**  
**Ixazomib/Rituximab/  
Dex**

**ECWM-R3**  
**Phase II; France**  
**Idelalisib/GA101**

# Recommandations de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la MW : options de 1ère ligne de traitement



# Recommandations de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la MW : options de traitements de rechutes



# Conclusion

---

- Ne pas traiter les patients asymptomatiques
- Traitement des patients avec gammopathie seule mais responsable de symptômes
- Le traitement de référence de première ligne reste l'immunochimiothérapie
- L'ibrutinib doit être continué jusqu'à progression et est associé à des effets secondaires différents de la chimiothérapie



# Conclusion

---

- De nouvelles drogues sont en cours de développement (inhibiteurs de BTK , de bcl2 etc..)
- Acalabrutinib , zanubrutinib : moins de toxicité cardiovasculaire; vénétoclax
- Essais prévus en Europe et en France
- En combinant les nouvelles drogues, en comparant à l'immunochimiothérapie

# Ne jamais abandonner !

---



**Merci pour votre attention**

# Et maintenant...

---

## Quelques questions

# Questions 1/4

---

- Si une personne très âgée (> à 70 ans) a besoin d'un traitement, une évaluation gériatrique (personne en forme, intermédiaire, fragile) est-elle effectuée ?
- Dans le cas où la personne est trop fragile et doit bénéficier d'un traitement hématologique plus doux, peut-il être prévu des interventions adaptées aux comorbidités individuelles ?
- Pour les malades en abstention thérapeutique, y a-t-il des « valeurs-seuil » d'IgM/IgA/hémoglobine/ou autres communément admises pour enclencher un 1er traitement ? Si oui, lesquelles ?

# Questions 2/4

- **Etudes sur les nouveaux traitements :**

- L'association resveratrol + simvastatine a-t-elle été suffisamment approfondie alors qu'il y avait des résultats de diminution d'IgM?

**Références :**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18347188/>

..."En appliquant la biologie des systèmes proches de modèles de co-culture récapitulant le microenvironnement de la LLC, il a été montré que la simvastatine a diminué la survie et la prolifération des cellules de la LLC ainsi que l'adhésion cellulaire. Simvastatine a également amélioré l'activité antitumorale pro-apoptotique de l'ibrutinib, un inhibiteur de la signalisation BCR et le Vénétoclax, inhibiteur du lymphome 2 à cellules B (BCL2),

<https://ashpublications.org/blood/article/doi/10.1182/blood.2021012788/477168/Targeting-cholesterol-homeostasis-in-hematopoietic>

- *Y a t'il des nouveautés pour traiter les neuropathies handicapantes autre que Lyryca et Rivotril ?*

# Questions 3/4

---

- Y-a-t-il une organisation européenne pour les essais cliniques sur WM ?
  - Par quel canal peut-on en être informé ?
  - Les essais sont moins nombreux qu'aux US. Pourquoi ?
  - Peut-on bénéficier des essais réalisés aux US ?
- Quels sont les premiers résultats de l'étude phase 2 (DFCI): Ibrutinib + Vénétoclax pendant une durée limitée ?
- Peut-on prendre du pirtobrutinib (Loxo 305) après Ibrutinib ou zanubrutinib ?
- Le Lisaftoclax (inhibiteur de BCL2) est-il à l'étude ?

# Questions 4/4

- **Inhibiteurs de BTK :**

- Les inhibiteurs de BTK sont-ils efficaces et donc prescrits pour des Waldenström qui n'ont pas la mutation MYD88 ?
- Est-ce que l'ibrutinib peut faire baisser les gammaglobulines ? Mes gammaglobulines dans les normes lors du diagnostic (Waldenström + MAF) en 2017 et après 2 protocoles (RCD et R-BENDAMUSTINE) et elles n'ont chuté, qu'après ma prise d'ibrutinib en mai 2020, où elles sont passées, en quelques mois, d'environ 9,4 g/L à 2,9 g/L
- Peut-on proposer un inhibiteur de BTK (ibrutinib ou autre) en première intention à un patient jeune éligible à une chimiothérapie qui exerce une profession contraignante ? Si oui, aura-t-il la possibilité de rebasculer ultérieurement sur une chimio en cas d'arrêt du traitement ?
- Ce type de traitement est-il plus compatible avec le maintien d'une activité professionnelle à temps plein ?



# Troisième partie

---



# Maladies de Waldenström familiales : état des connaissances

**Dr Sylvain Choquet**

Chef du Service d'Hématologie Clinique, Hôpital  
de la Pitié Salpêtrière - Paris



# Épidémiologie

---



# En cas de Waldenström dans une famille

---

**Autre hémopathie dans la famille: 18,7% (48 / 257 familles)**

- Waldenström = 5,1%
- LNH = 3,5%
- Myélome = 3,1%
- LLC = 2,7%

# En cas de Waldenström dans une famille

---

## Registre Suédois



# Registre suédois

---

## Méthode

2144 MW/LNH lymphoplamoctaire

6177 proches au 1<sup>o</sup> degré analysés

8279 « sains »

24609 proches au 1<sup>o</sup> degré analysés

# Registre suédois

---

## Résultats

En cas de proche au 1<sup>o</sup> degré ayant une MW/LLP

Risque de MW/LLP x 20

Risque de LNH x 3

Risque de LLC x 3,4

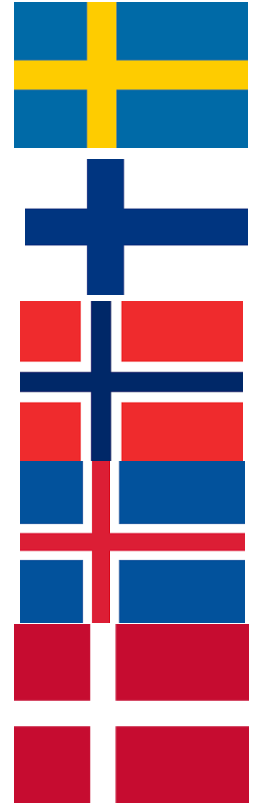
Risque de gammopathie monoclonale x 5

Pas d'augmentation de risque pour les autres cancers

# Registres rassemblés

---

- Suède, Finlande, Norvège, Islande, Danemark
- 45 406 LNH, 169 830 témoins familiaux
- Risque de Waldenström si 1 cas familial : x 25



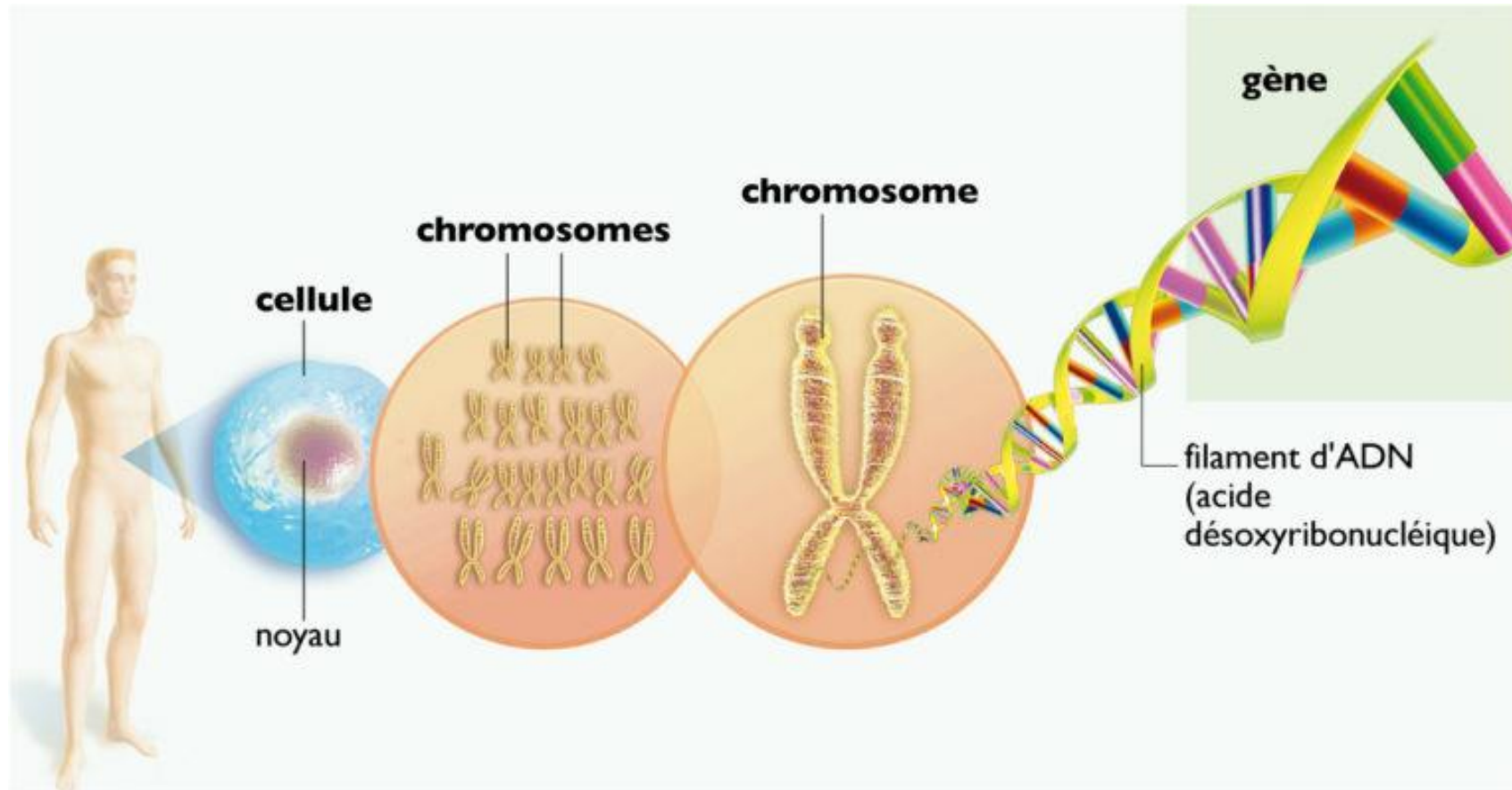
Fallah M *Leukemia* 2015

---

# Mode de transmission



# Gènes et chromosomes

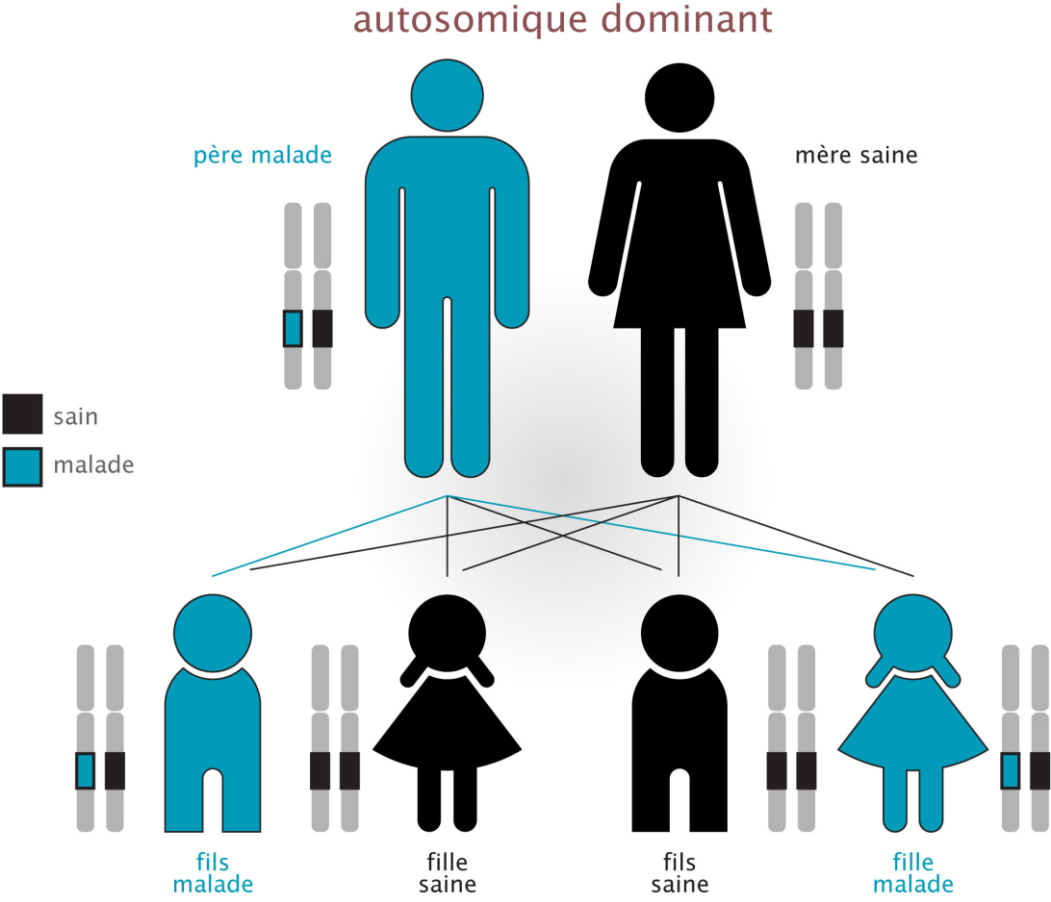


# Autosomique

---

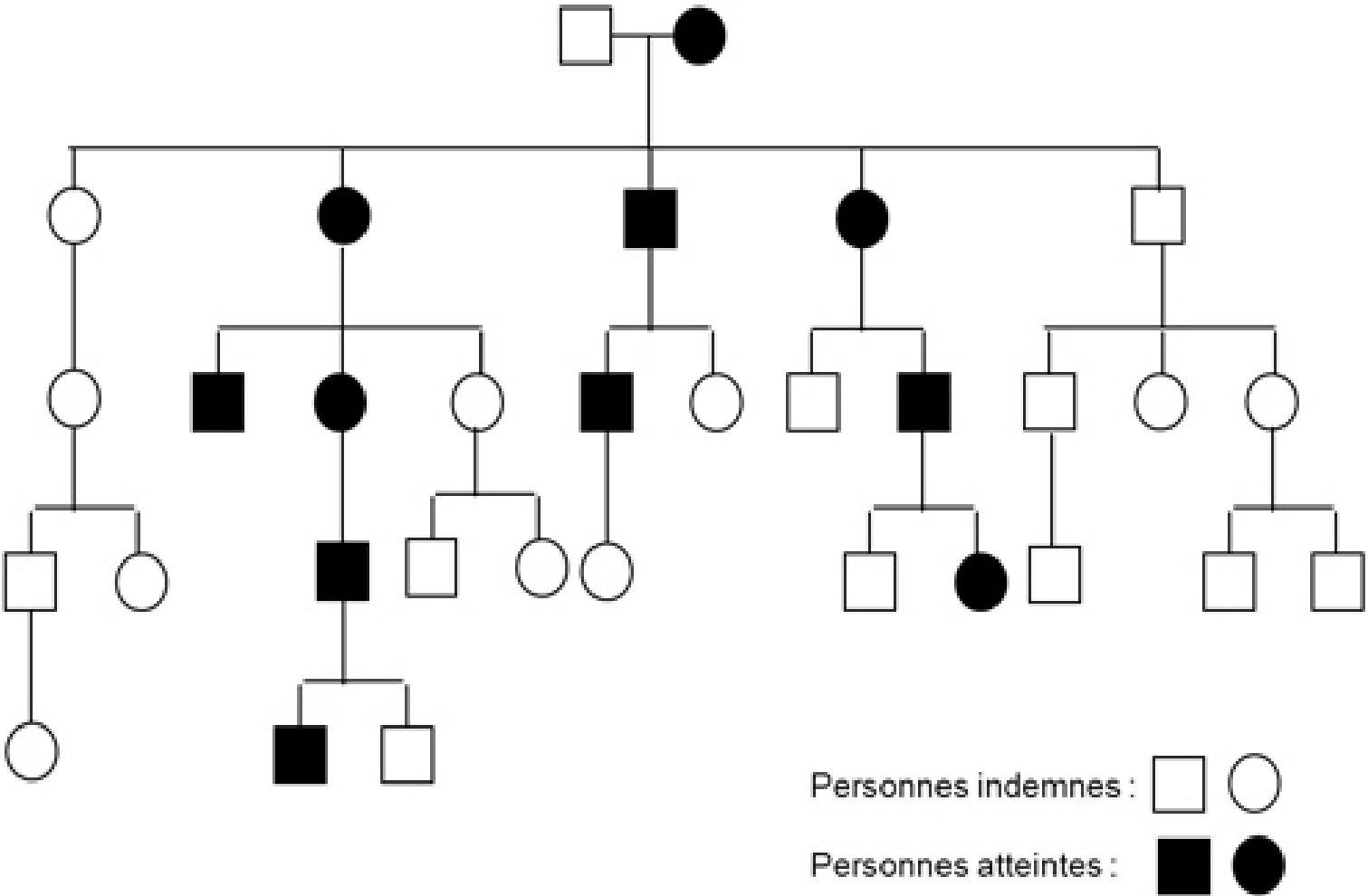


# Autosomique dominant



(c) CMG, UZ Brussel, België

# Arbre généalogique « autosomique dominant »



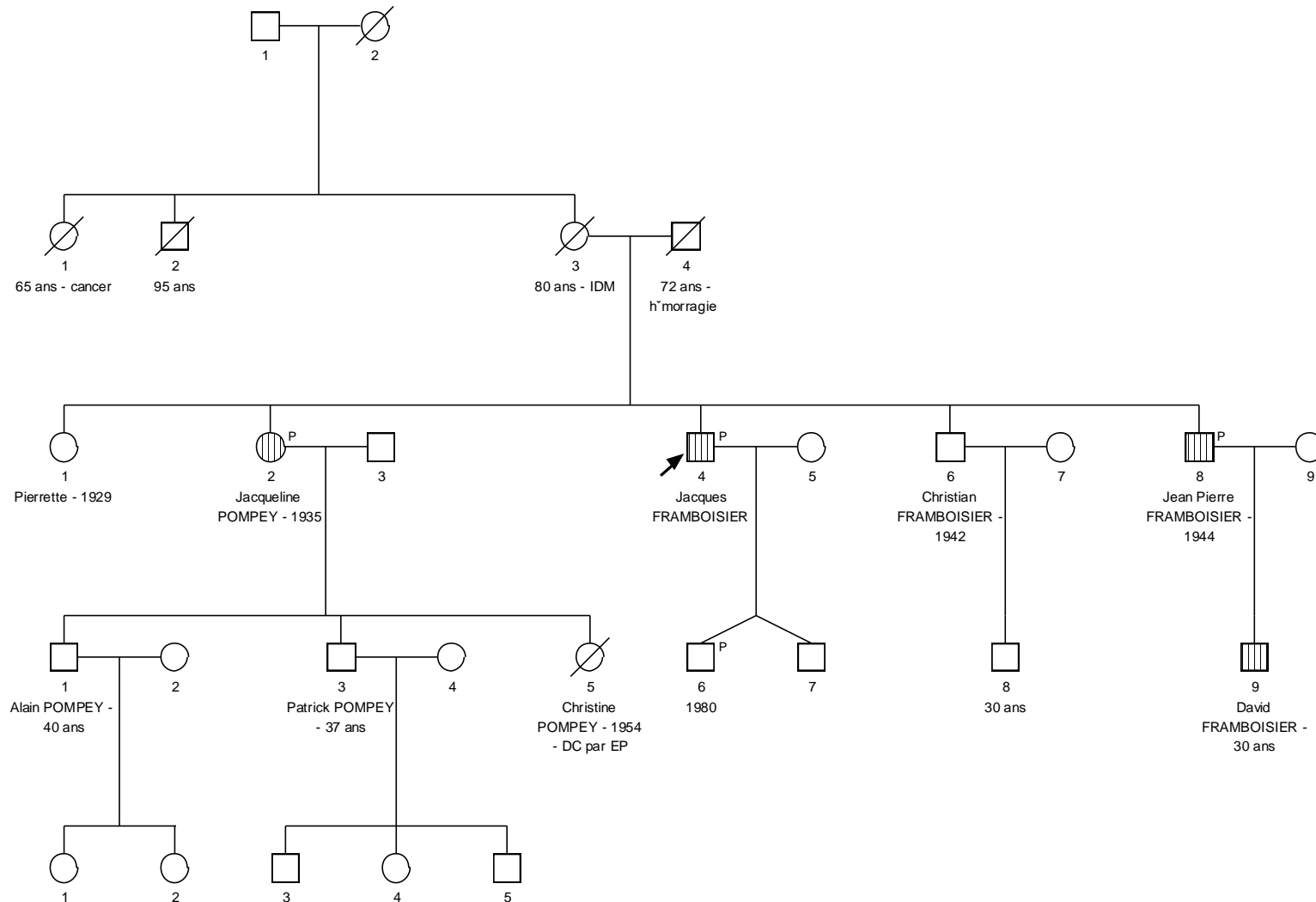
# Transmission

1- FRAMBOISIER (01/12/01)

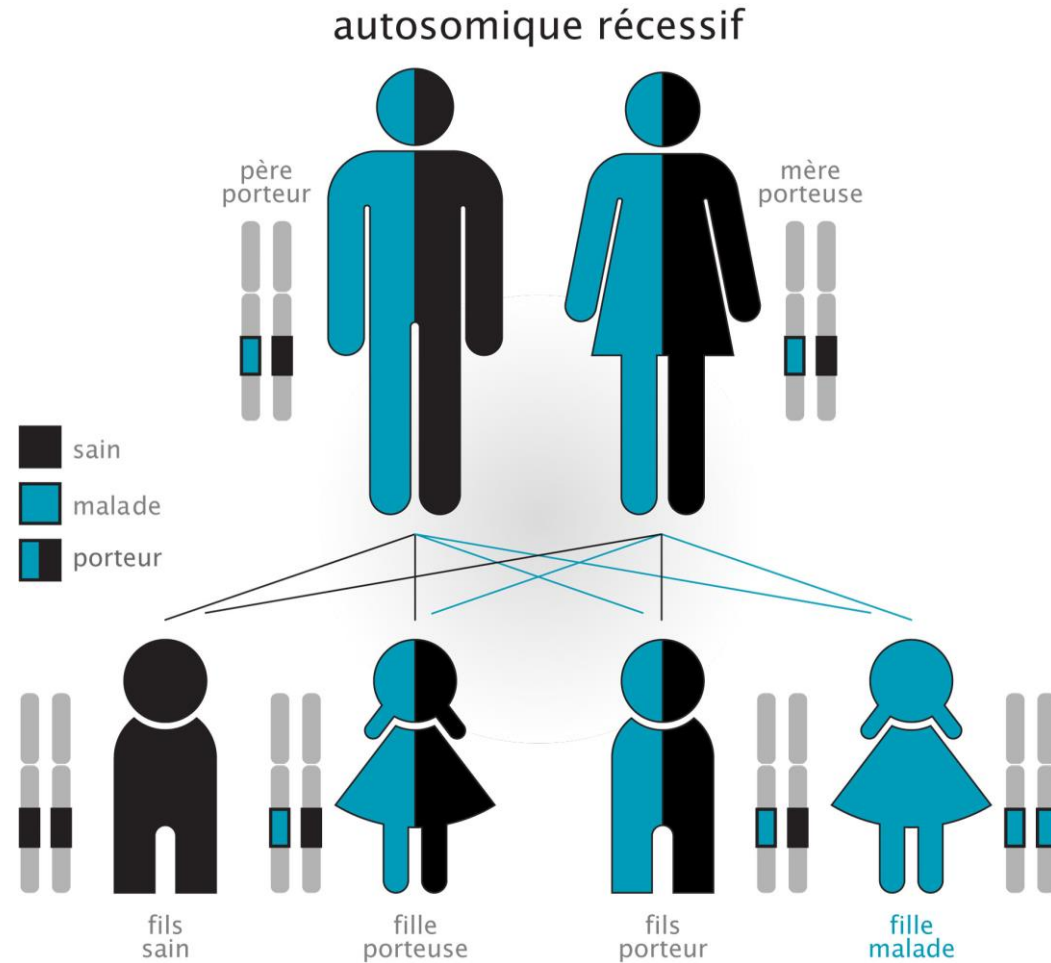
Phénotypes



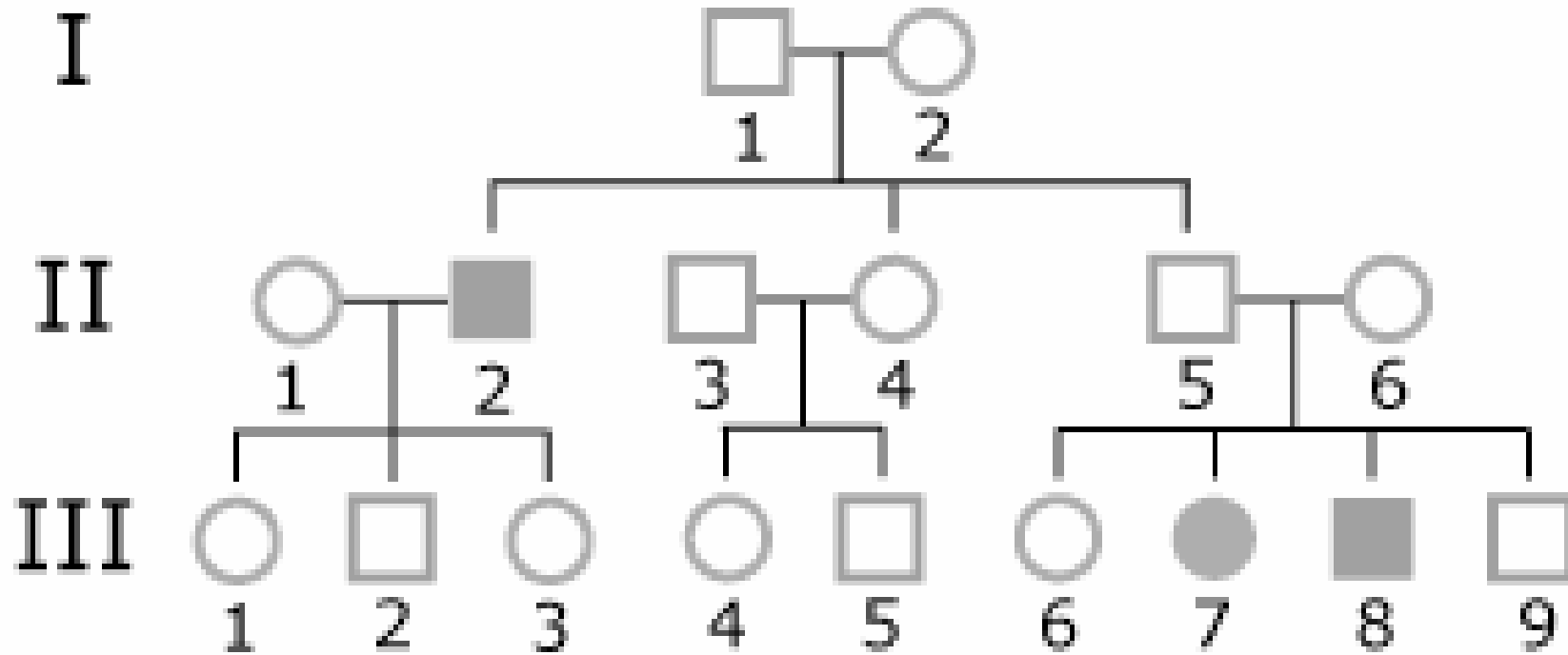
Ordre des marqueurs



# Autosomique récessif



# Arbre généalogique « autosomique récessif »



# Pénétrance / expression variable

## phénotype

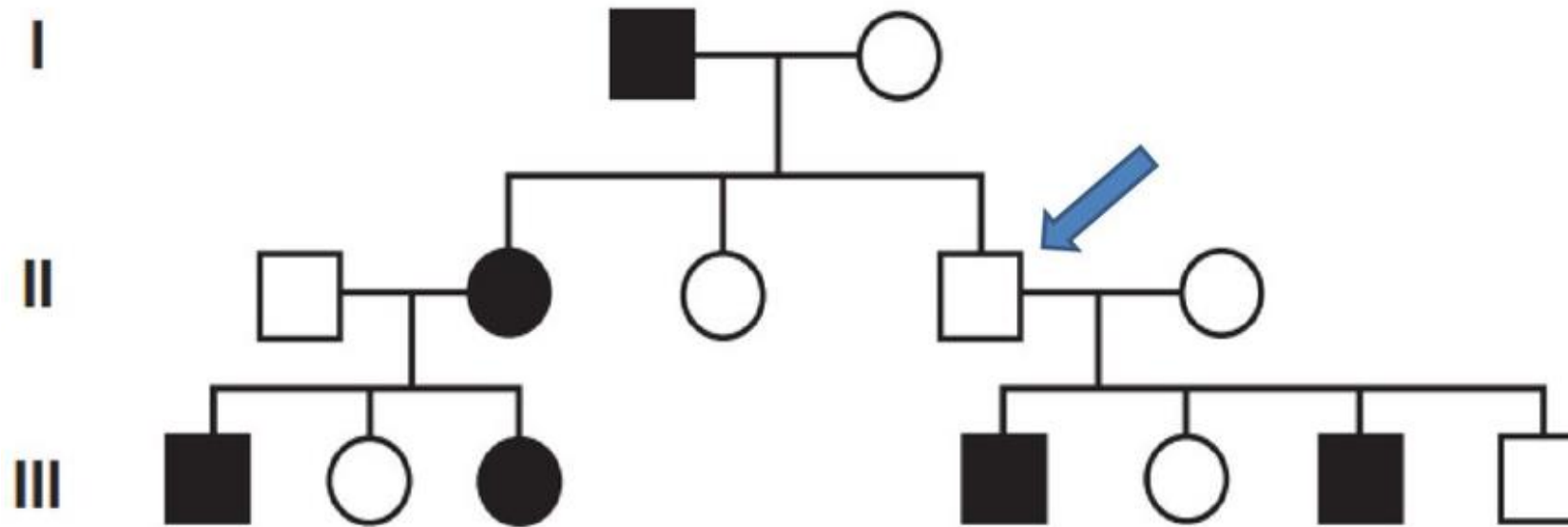


(c) CMG, UZ Brussel, België



# Arbre généalogique

« autosomique dominant à pénétrance variable »



---

# Quelques résultats

# Waldenström

---

- 89 familles « sporadiques »
- 17 familles «  $\geq 2$  cas de Waldenström »
- 42 familles «  $\geq 2$  cas d'hémopathies » = mixtes
  
- Délétion homozygote GSTM1 (Gluthation S transférase) : lien avec « mixtes »<sup>1</sup>
  
- 11 familles, 34 patients, 10 GMSI2
  - 1q (p=0,0089)
  - 4q (p=0,004)

---

# Registre national des hémopathies lymphoïdes familiales

COMITE CONSULTATIF DE PROTECTION DES PERSONNES  
DANS LA RECHERCHE BIOMEDICALE  
CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES  
177, RUE DE VERSAILLES 78157 - LE CHESNAY CEDEX  
TEL/FAX : 01 39 43 09 62

**AVIS DU CCPPRB**

Destinataire : Docteur Sylvain CHOQUET  
Hôpital André Mignot  
177, rue de Versailles  
78157 Le Chesnay cedex

**Projet de recherche n° : CHV 2004/008**

Le CCPPRB de Versailles a été saisi le : 24/02/2004  
par : Docteur Sylvain CHOQUET - Centre Hospitalier de Versailles - Hôpital André Mignot - 177,  
rue de Versailles - 78157 Le Chesnay cedex

d'une demande d'avis pour un projet de recherche intitulé :

**CHV 2004/008** : Création d'un registre national des familles présentant au moins deux cas  
d'hémopathies lymphoïdes en vue d'une étude descriptive, d'une recherche de liaison avec  
le typage HLA et d'une recherche des gènes de prédisposition. SBID

dont le promoteur est : Centre Hospitalier de Versailles - Hôpital André Mignot - 177, rue de  
Versailles - 78157 Le Chesnay cedex

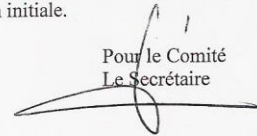
Le comité a examiné les informations relatives à ce projet lors de la séance du 06/07/2004

**Ont participé à la réunion** : Mr Charles Advenier (Recherche Biomédicale), Mme  
Catherine Billon (Pharmacien), Mme Nathalie Brion (Recherche Biomédicale), Mr Bernard  
Clair (Recherche Biomédicale), Mr Michel Corcos (Domaine Juridique), Mme Ingrid Jung-  
Testas (Recherche Biomédicale), Mme Marie Paul Jacquel (Infirmière), Mme Adeline de  
Lataulade (Domaine Juridique), Mr Kolia Milojevic (Recherche Biomédicale), Mme  
Michèle Poulain (Pharmacien), Mme Catherine Rostoker (Recherche Biomédicale), Mme  
Colette Urbejtjel (Domaine Social ).

Le comité a adopté la délibération suivante : Avis favorable les corrections ayant été faites

Toute autre modification doit entraîner une nouvelle soumission au CCPPRB sous peine d'annuler  
le présent avis. Le CCPPRB doit être averti de la survenue d'effets indésirables graves (survenant  
dans l'essai en cours ou dans d'autres essais avec le même traitement), de la survenue de tout  
événement critique risquant de modifier l'appréciation initiale.

Pour le Comité  
Le Secrétaire



# Prélèvements Patients

---

- Lymphothèque
- Extraction ADN
- Sérothèque

# Prélèvement salivaire

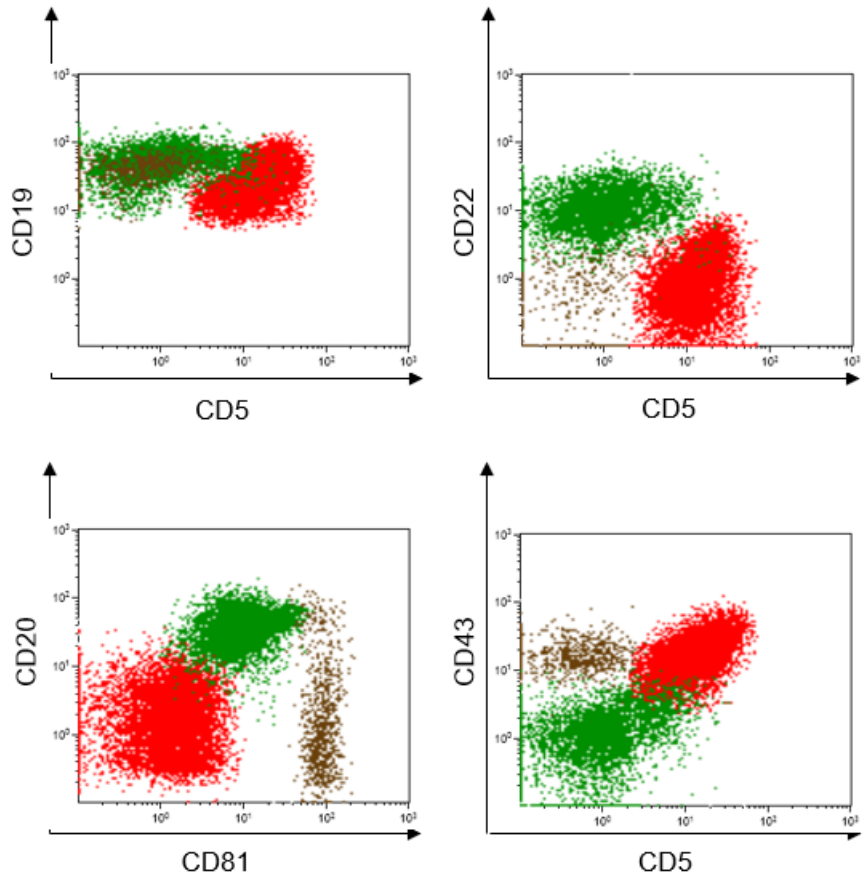


# Dépistages « Sains »

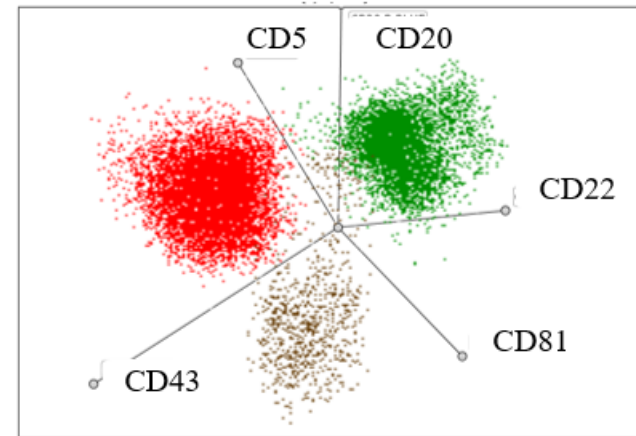
---

- EPP/IF/ chaînes légères libres
- Immunophénotypage
- Clonalité



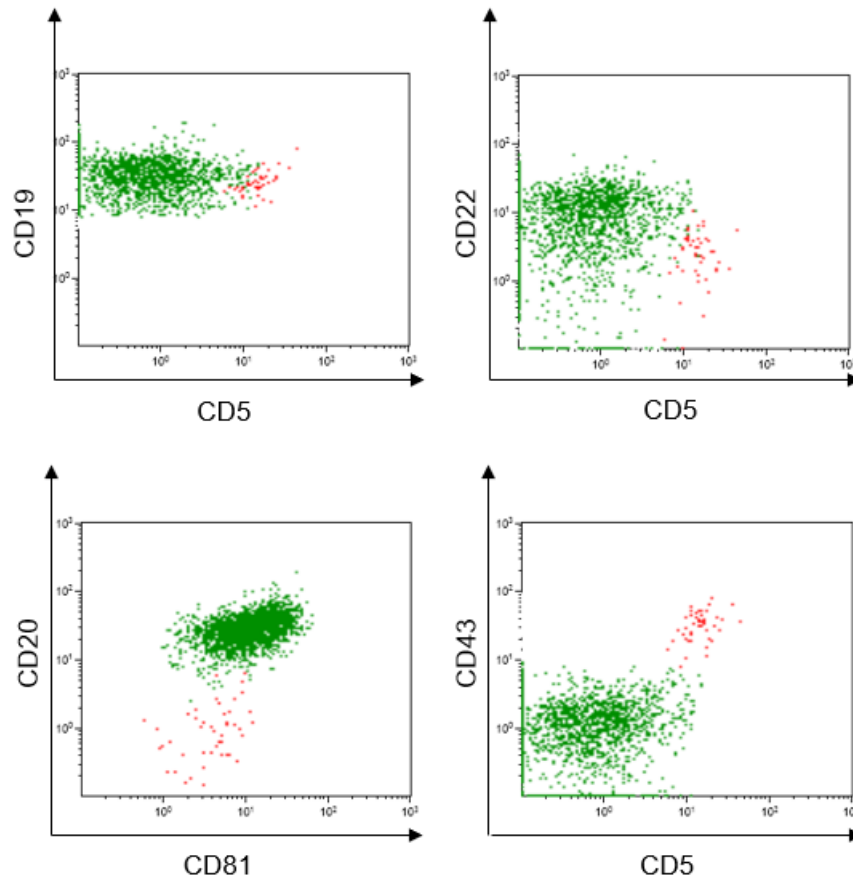


CLL cells : 3 % of leukocytes

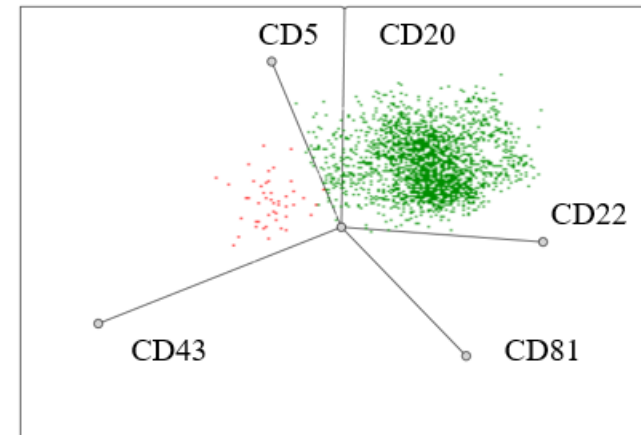


- Normal B cells
- CLL cells
- hematogones

10-color/single-tube panel, including the following 11 antibody markers: CD19, kappa, lambda, CD5, CD20, CD22, CD43, CD45, CD81 and CD3+CD14



CLL cells : 0,02 % of leukocytes



■ Normal B cells  
■ CLL cells

10-color/single-tube panel, including the following 11 antibody markers: CD19, kappa, lambda, CD5, CD20, CD22, CD43, CD45, CD81 and CD3+CD14

Nature du prélèvement : Sang sur héparinate de lithium

Renseignements cliniques : LLC soeur, père Tante. Depsitage familiale.

## PHENOTYPES IMMUNOLOGIQUES par cytométrie en flux

Cytomètre en flux : FacsCanto II BD, n° série : V96100387

Date Technique: 30/01/2019

**Population lymphocytaire : 28 % des cellules totales**

### Sur les lymphocytes

CD3+	77	%	CD4+	63	%
CD8+	22	%	CD3+CD4+	63	%
CD3+CD8+	15	%	CD3+CD4+CD8+	2	%
CD3-CD16+ et/ou CD56+	14	%	CD3+CD16+ et/ou CD56+	1	%
CD19+	10	%			

### Etude des sous populations lymphocytaires

#### Sur les lymphocytes B

Kappa+/CD19+	59	%	Lambda+/CD19+	41	%
CD5+/CD19+	10	%	CD79b+/CD19+	99	%
CD20+/CD19+	100	%	FMC7+/CD19+	96	%
CD23+/CD19+	28	%	CD38+/CD19+	57	%
CD43+/CD19+	3	%			

### CONCLUSION

Présence d'une population lymphocytaire B très minoritaire, monotypique kappa de faible intensité, CD5/CD23/CD43+, CD79b/CD20/FMC7+ de faible intensité, représentant environ 0.1% des lymphocytes soit 0.03% des leucocytes.

Phénotype compatible avec un MBL de type LLC low count ou un passage sanguin de lymphome lymphocytaire (score de Matutes : 5/5).

A confronter à l'ensemble du bilan clinico-biologique.

---

# Collaboration

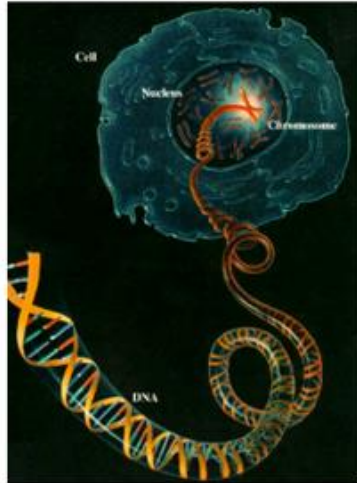


# GENOMAX

Séquençage de nouvelle génération  
pour la recherche médicale

*CHU de Strasbourg  
INSERM UMRS\_1109*

# Le génome humain



## LA TAILLE

- 46 chromosomes
- 6 milliards de bases (3GB diploïde)
- approx. 20 000 gènes

## LE COÛT

- Projet Génome Humain: **13 ans - 23 lab.** -  
~ **3 milliards €**
- Un génome humain aujourd'hui: **1-2 jours**  
- **1 machine < 1000 €**

## LE PROBLEME!



# Le laboratoire

130 m<sup>2</sup> à l'Institut d'Immunologie et d'Hématologie de Strasbourg





# L'équipement

## ABI Prism Capillary sequencers



1536 Sanger  
séquences / jour

Quelques  
gènes



Zones ciblées

## Ion PGM



10 full MHC / jour



- Génome et exome
- RNA-Seq
- Métagénomique

Exome  
hot-spots  
mutationnels



**Illumina NexSeq500**  
1 génome / 2 jours  
40 exomes / semaine

## Ion Proton



10 exomes / jour



**10 X chromium  
controller**

Single cell RNA-Seq



**Ion S5**



# L'équipe



[genomax@unistra.fr](mailto:genomax@unistra.fr)



# Remerciements

---

- Familles
- Associations de patients
- Médecins collaborateurs du registre
- Liliana BORODI (TEC)
- Sylvain LATOUR
- Jean Pierre de VILLARTAY
- Helene ANTOINE-POIREL
- Siamak BARHAM
- Karim Maloum
- Frédéric DAVI



# Et maintenant...

---

## Quelques questions

# Questions 1/2

---

- Je fais partie des formes familiales de la WM, mon aîné (30 ans) a une gammopathie monoclonale IgG kappa et Bence Jones positive, ma fille 24 ans a une maladie auto immune depuis l'âge de 3 ans (diagnostic exact lupus ou maladie auto inflammatoire non posé) comment ai-je contracté cette maladie et par quel mécanisme la transmet-on à notre descendance ?
- Est-il conseillé pour mes enfants (en particulier ceux qui ne présentent pas de symptômes) de passer les tests pour un diagnostic précoce de la WM ?
- S'agissant des formes familiales de la maladie, y-a-t-il des précautions particulières ou analyses à conseiller à nos descendants en vue d'une détection précoce sans pour autant qu'elles soient sources de stress ou trop lourdes ?

# Questions 2/2

---

- **Pronostic pour les formes familiales :**
  - L'association Waldenström France voit de plus en plus de patients diagnostiqués jeunes, en général ce sont des formes familiales. Y a t il une moyenne d'âge de diagnostic différente entre les formes familiales de Waldenström et les autres ?
  - Le pronostic en terme d'évolution et d'espérance de vie est-il également différent pour les formes familiales ? Dispose-t-on de statistiques à ce sujet ?

---

**D'autres questions ?**



# Conclusion

---

**Quelques mots sur :  
L'association Waldenström France**

# L'association Waldenström France

---

- L'Association a été créée en 2009 par Michel HOUCHE afin de développer l'écoute, l'aide et l'information des personnes atteintes de la Maladie de Waldenström et de leurs accompagnants.
- Elle facilite les échanges et les partages d'expériences entre patients francophones et leur rend accessible les connaissances relatives à cette pathologie, aux traitements existants et aux essais thérapeutiques ou en projet.



# Ce qui se fait actuellement pour l'aide et l'information

---

- Un soutien téléphonique, une boîte mail « CONTACT » sur Maladie de Waldenström. Notre site web, notre bibliothèque, nos réunions annuelles ainsi que les mails que nous vous adressons au fur et à mesure des actualités sont une bonne source d'information mais certainement pas suffisante.
- Nous sommes en étroite relation avec l'IWMF, nous assistons à des forums et des conférences organisées par nos confrères américains.

# Ce que nous souhaitons développer

---

- Une ou plusieurs rencontres ponctuelles via zoom avec les adhérents afin de présenter en détail l'Association, le travail effectué par le Conseil d'Administration et les différentes commissions ;
- La mise en place de délégués régionaux ;
- Afin de donner plus de visibilité à l'Association, nous avons de nombreux projets tels que préface dans des revues médicales, contacts avec des labos et renfort de nos relations avec IWMMF.

**Beaucoup de travail à l'horizon, et nous avons besoin d'aide !**

# Comment nous contacter ?

---

**Si vous désirez renforcer notre équipe,**

**contactez-nous**

**[bureau@waldenstromfrance.org](mailto:bureau@waldenstromfrance.org)**