

Macroglobulinémie de Waldenström

Petit guide pour mieux
comprendre votre moelle
osseuse



International Waldenström's
Macroglobulinemia Foundation



Petit guide pour mieux comprendre votre moelle osseuse et votre macroglobulinémie de Waldenström

L'objectif de l'IWMMF

Un monde sans MW (macroglobulinémie de Waldenström).

La mission de l'IWMMF

Soutenir et informer toute personne atteinte de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) tout en faisant progresser la recherche en vue d'une guérison.

Publié par la Fondation internationale pour la macroglobulinémie de Waldenström (IWMMF - International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation)

Ces informations vous sont fournies gracieusement par l'IWMMF. Sachez qu'en adhérant à l'IWMMF et/ou en faisant un don, vous nous permettrez de continuer à fournir des documents comme celui-ci et à soutenir la recherche pour améliorer les traitements et pour, à terme, guérir la macroglobulinémie de Waldenström. Vous pouvez nous rejoindre et/ou faire un don par le biais de notre site Internet : <https://iwmmf.com/>. Vous pouvez également envoyer votre contribution à l'adresse suivante : 6144 Clark Center Avenue - Sarasota - FL 34328 (États-Unis).

L'IWMMF est un organisme à but non lucratif bénéficiant d'une exonération fiscale au titre de l'Article 501(c)(3) du code fédéral des impôts Réf. : n° 54-1784426.

Copyright© IWMMF, Juin 2022

AVANT-PROPOS

Cette première édition 2022 de *Petit guide pour mieux comprendre votre moelle osseuse et votre macroglobulinémie de Waldenström* est publiée par la Fondation internationale pour la macroglobulinémie de Waldenström (IWMF - International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation), une organisation à but non lucratif fondée en 1994 par Arnold Smokler. L'IWMF a été créée pour offrir soutien mutuel et encouragement à la communauté des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström et aux personnes intéressées par cette maladie, fournir des informations et des programmes pédagogiques répondant aux préoccupations des patients, et favoriser et soutenir la recherche pour proposer de meilleurs traitements et à terme, guérir la maladie.

L'IWMF remercie Debra Entin, Glenn Cantor, Tom Hoffmann, Sue Herms et Linda Nelson pour la rédaction et/ou la révision de *Petit guide pour mieux comprendre votre moelle osseuse et votre macroglobulinémie de Waldenström*. L'IWMF remercie également Shayna Sarosiek, MD, du Dana-Farber Cancer Institute de Boston, Massachusetts pour l'expertise médicale qu'elle a bien voulu apporter à cette publication datant de 2022.

Copyright© IWMF Mai 2022

Cette brochure a bénéficié du soutien de Pharmacyclics, une société AbbVie et Janssen Biotech, Inc.



Petit guide pour mieux comprendre votre moelle osseuse et votre macroglobulinémie de Waldenström

Introduction

La macroglobulinémie de Waldenström

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un cancer rare à évolution lente qui touche généralement les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et la rate. Les cancers de ce type s'appellent des lymphomes. La MW est classifiée parmi les lymphomes de type non hodgkiniens. Un lymphome non hodgkinien ne désigne pas une maladie unique. Il fait référence à un groupe de différents lymphomes qui apparaissent au niveau d'un type de globules blancs appelés lymphocytes.

Tissus lymphoïdes

Les tissus lymphoïdes aident votre corps à lutter contre les maladies et les infections. Les tissus lymphoïdes sont présents dans plusieurs régions du corps, y compris :

- Les ganglions lymphatiques – de petites glandes en forme de haricot. Certains d'entre eux sont regroupés dans des régions telles que l'aisselle, les côtés du cou, l'aîne, l'abdomen et le thorax.
- Certains organes – tels que la rate, les amygdales, les adénoïdes et le thymus.
- **La moelle osseuse – le tissu mou spongieux présent au centre de la plupart des os. C'est à cet endroit que sont fabriquées les nouvelles cellules sanguines.** Il existe trois types principaux de cellules sanguines :
 - Les globules rouges (érythrocytes) transportent l'oxygène dans l'ensemble du corps.
 - Les plaquettes (thrombocytes) induisent la formation des caillots sanguins pour interrompre les saignements et contribuent à la cicatrisation des plaies.
 - Les globules blancs (leucocytes) aident le corps à combattre les infections et certaines maladies.

La MW est un lymphome qui affecte un type spécifique de globule blanc appelé lymphocyte B ou cellule B pour simplifier. La moelle osseuse produit la majorité de vos globules blancs, c'est pourquoi il est utile de savoir comment fonctionne votre moelle osseuse pour comprendre la MW.

Qu'est-ce que la moelle osseuse ?

Structure et fonction élémentaires

La moelle osseuse est cette matière spongieuse qui ressemble à de la gelée, présente au milieu des os, dans la partie appelée cavité médullaire. Elle est protégée par une couche externe dure appelée os compact ou os cortical autour de laquelle est enroulée une membrane fibreuse dense – le périoste.

À l'intérieur de la moelle osseuse, on trouve des cellules souches. Ce sont des cellules immatures capables de se développer en de nombreux types cellulaires différents. La moelle osseuse comporte deux sortes de cellules souches :

- **Les cellules souches mésenchymateuses** : elles produisent le tissu conjonctif du corps comme le cartilage, les os et la graisse.
- **Les cellules souches hématopoïétiques** : elles sont responsables de la formation et du développement de toutes les cellules sanguines, un procédé appelé hématopoïèse.

Chaque type de cellule sanguine produit par la moelle osseuse a une durée de vie définie. Les globules blancs vivent quelques heures à quelques jours, les plaquettes environ 10 jours et les globules rouges près de 120 jours. Pendant toute votre vie, votre moelle osseuse doit en permanence remplacer ces cellules. De plus, la moelle osseuse répond aux demandes changeantes de votre corps. Par exemple, la production de globules blancs augmente en réponse à une infection, celle des globules rouges s'accroît lorsque votre corps a besoin de plus d'oxygène et les plaquettes sont plus nombreuses en cas de saignement.

Types de moelle osseuse

Votre corps possède deux types de moelle osseuse : la moelle rouge et la moelle jaune. De la naissance jusqu'à sept ans, toute la moelle osseuse est rouge. À partir de ce moment, elle est progressivement transformée en moelle jaune, plus riche en graisse. Chez un adulte d'âge moyen, près de la moitié de la moelle osseuse est rouge et l'autre moitié est jaune.

Chaque type de moelle osseuse remplit des fonctions spécifiques.

- La **moelle osseuse rouge**, que l'on appelle le tissu myéloïde, est constituée d'un tissu fibreux extrêmement vascularisé qui contient les cellules hématopoïétiques ou cellules souches à l'origine du sang. Les globules rouges, les plaquettes et la majorité des globules blancs sont formés dans la moelle osseuse rouge. Chez les adultes, la concentration la plus élevée de moelle osseuse rouge se trouve dans les os du dos (vertèbres), du sternum, du bassin (os des hanches dans lesquels sont effectuées la plupart des biopsies de moelle osseuse), les côtes, le crâne et les extrémités de l'os du haut du bras (humérus), de la cuisse (fémur) et du mollet (tibia).
- La **moelle osseuse jaune** est plus riche en graisses et contient les cellules souches mésenchymateuses qui produisent le tissu conjonctif du corps. La moelle jaune stocke également des graisses et des nutriments que la moelle rouge utilise et elle contribue à maintenir l'environnement approprié au fonctionnement de la moelle osseuse. On peut trouver la moelle osseuse jaune dans la cavité des os longs comme les os des bras et des jambes. Elle est généralement entourée d'une couche de moelle osseuse rouge.

Le microenvironnement de la moelle osseuse

Si un scientifique observait attentivement la moelle osseuse rouge 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 communication, ou transmission du signal, entre les cellules de la moelle osseuse. Le microenvironnement joue un rôle important dans la croissance des cellules cancéreuses (malignes) et des cellules saines. De nombreuses recherches sont menées actuellement pour mieux comprendre le rôle du microenvironnement sur le développement et la croissance des cellules malignes, ainsi que l'effet du microenvironnement sur la réponse aux traitements.

Le développement des cellules sanguines

Comprendre les grandes lignes du procédé normal du développement des cellules sanguines, illustré ci-dessous, vous donnera une idée des anomalies associées à la MW. Les cellules souches hématopoïétiques (qui forment le sang) peuvent être divisées en deux grands types de cellules souches, les cellules myéloïdes et les cellules lymphoïdes.

- Les **cellules souches myéloïdes** se développent en de nombreuses cellules sanguines différentes, notamment :
 - Les globules rouges (érythrocytes), qui contiennent une protéine appelée hémoglobine. Celle-ci capture l'oxygène dans les poumons et le transporte à l'intérieur des globules rouges jusqu'aux tissus qui en ont besoin comme votre cerveau, votre cœur et vos muscles. La valeur de laboratoire de l'hémoglobine est souvent utilisée comme indicateur de la quantité de globules rouges efficaces circulant dans l'organisme.
 - Les plaquettes (thrombocytes), qui sont essentielles à la formation des caillots pour interrompre les saignements. Une lésion tissulaire (comme une coupure) déclenche l'activité des plaquettes au niveau du site d'une plaie.
 - Les granulocytes jouent un rôle important pour protéger votre corps vis-à-vis des infections, en particulier des infections bactériennes. – Les granulocytes comprennent trois types de globules blancs : les basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles.
 - Les monocytes, un type cellulaire important vis-à-vis de nombreuses infections.
- Les **cellules souches lymphoïdes** se développent en de nombreux globules blancs différents qui constituent une partie centrale du système immunitaire, notamment :
 - Les cellules NK (natural killer)
 - Les lymphocytes T (cellules T)
 - Les lymphocytes B (cellules B)
 - Les plasmocytes

Normalement, les cellules B aident votre corps à combattre les infections en subissant une maturation en plasmocytes. Le rôle des plasmocytes est de fabriquer des protéines que l'on appelle des anticorps – ou immunoglobulines (Ig en abrégé). Les anticorps aident votre corps à se protéger vis-à-vis des maladies et des infections. Il existe cinq grands types d'anticorps, abrégés en IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Même si l'immunoglobuline M (IgM) n'est pas l'anticorps le plus abondant, c'est le plus gros de tous les anticorps, c'est pourquoi on l'appelle macroglobuline.

De quelle manière la MW affecte-t-elle la moelle osseuse ?

Dans la moelle osseuse, le développement des lymphocytes B en plasmocytes est un procédé normal, qu'on appelle une voie. Lorsque vous êtes atteint(e) de MW, une mutation s'est généralement produite quelque part dans cette voie de développement des plasmocytes, ce qui entraîne le développement d'une cellule MW anormale.

Lorsqu'une cellule MW se forme, elle se reproduit, formant alors de nombreuses copies d'elle-même, ce qu'on appelle un clone. 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. En outre, ces cellules clonales MW fabriquent des quantités anormalement importantes de l'anticorps IgM, ce qui se traduit par des concentrations plus élevées d'IgM dans votre sang.

Il existe normalement de nombreux types différents d'anticorps IgM. Chacun d'eux est fabriqué par un petit nombre de plasmocytes et est présent en très petites quantités. Comme les cellules MW sont formées à partir d'un clone unique, toutes les IgM qu'elles produisent sont identiques. De grandes quantités d'un anticorps identique unique sont qualifiées de « pic monoclonal d'immunoglobuline » ou « pic monoclonal » ou « pic M » en abrégé.

En raison de la grande taille et de la structure volumineuse des IgM, le sang peut s'épaissir en présence de concentrations très élevées d'IgM. On parle alors d'hyperviscosité du sang. Le sang épais ou visqueux ne s'écoule pas facilement à travers le corps. Ceci peut provoquer un grand nombre des symptômes associés à la MW, notamment des saignements excessifs, des problèmes de vision, des complications cardiovasculaires et des troubles du système nerveux.

En outre, comme les cellules cancéreuses anormales se multiplient sans s'arrêter et ne subissent pas de mort cellulaire programmée habituelle, elles peuvent envahir la moelle osseuse, interférant alors avec la production normale des cellules sanguines (hématopoïèse). Ceci peut entraîner une déficience des cellules sanguines saines dans votre corps. Par conséquent, vous pourriez ne pas produire suffisamment de globules rouges pour transporter la quantité adéquate d'oxygène jusqu'aux organes de votre corps, ce qui se traduirait par les symptômes précoces les plus fréquents de la MW – faiblesse et fatigue. Vous pourriez également avoir une numération faible des autres cellules sanguines telles que les plaquettes – ce qui pourrait entraîner des problèmes de saignement – ou des neutrophiles – réduisant alors vos capacités de lutte contre les infections.

Biopsie de moelle osseuse

Comme les cellules saines du sang (y compris les cellules immunitaires qui fabriquent les IgM) prennent naissance dans la moelle osseuse, c'est sur cette dernière que portent généralement les premiers examens en cas de troubles hématologiques (liés au sang). Si les analyses de sang indiquent la présence de numérations sanguines faibles (cytopénies) ou d'une concentration élevée d'IgM monoclonale, votre médecin peut recommander un examen de la moelle osseuse. **Un diagnostic de MW peut être confirmé uniquement en analysant votre moelle osseuse**, car les symptômes de la MW peuvent ressembler aux symptômes provoqués par d'autres maladies ou infections.

Lorsqu'un examen approfondi de la moelle osseuse est nécessaire, deux échantillons sont généralement prélevés : une aspiration de moelle osseuse et une biopsie de moelle osseuse. L'aspiration de moelle osseuse donne lieu à un échantillon liquide de la moelle osseuse. La biopsie de moelle osseuse, quant à elle, est un échantillon solide de la partie centrale spongieuse de la moelle osseuse.

L'aspiration et la biopsie de moelle osseuse peuvent être réalisées dans le cabinet de votre médecin ou à l'hôpital. Ces interventions sont effectuées en même temps, généralement à l'arrière de l'os de votre hanche. Une anesthésie locale est réalisée sur cette zone. Dans certains cas, une sédation légère peut être utilisée. Une fois que la peau et l'os ont été anesthésiés, une aiguille est introduite pour prélever de la moelle osseuse liquide à l'aide d'une seringue (aspiration). Puis une autre aiguille est introduite au même endroit anesthésié pour prélever un petit fragment de moelle osseuse (biopsie).

Après l'intervention, un pansement compressif est généralement appliqué sur la région de l'intervention pour éviter tout saignement. Un hématome pourrait se former ou vous pourriez ressentir une sensibilité ou une légère douleur au niveau du site de la biopsie. En général, les gens reprennent leurs activités habituelles le jour même de la biopsie.

Examen de la moelle osseuse et analyses

Les prélèvements de biopsie et d'aspiration de la moelle osseuse sont envoyés dans un laboratoire pour être examinés par un pathologiste qui va rechercher des anomalies.

- **Biopsie de moelle osseuse** : le prélèvement correspondant à la biopsie de moelle osseuse est utilisé pour évaluer la structure de la moelle osseuse, le nombre de cellules présentes dans la moelle osseuse (cellularité), la proportion des différents types de cellules et la maturation des cellules (différenciation). Le prélèvement est examiné au microscope.

En cas de MW, la moelle osseuse présente souvent un excès de lymphocytes B, de cellules lymphoplasmocytaires ou de plasmocytes.

Chez les patients atteints de cette maladie, il est fréquent d'avoir une moelle osseuse hypercellulaire (une moelle osseuse avec un nombre de cellules plus important que le nombre habituel pour un patient de cet âge) à cause des cellules malignes de la MW qui remplissent la moelle osseuse. La quantité de ces cellules est généralement indiquée sous la forme d'un pourcentage d'infiltration de la moelle osseuse. C'est la quantité de cellules malignes dont parlent les médecins quand ils vous expliquent les résultats.

Cependant, l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules malignes est variable, car les cellules anormales ne sont pas distribuées de manière homogène dans toute la moelle osseuse. Elles ont tendance à se regrouper dans la moelle osseuse et un prélèvement spécifique par biopsie peut les manquer. C'est pour cette raison que plusieurs biopsies de moelle osseuse peuvent donner des résultats différents, car les prélèvements effectués pour la biopsie ne seront probablement pas réalisés exactement au même endroit.

■ **Aspiration de moelle osseuse** : le prélèvement réalisé pour l'aspiration de moelle osseuse sert à évaluer la quantité de chaque type cellulaire ainsi que la forme des cellules (morphologie). Il permet également de réaliser des analyses génétiques détaillées. De nombreux examens peuvent être effectués :

- **Cytologie** : le prélèvement par aspiration est étalé en une fine couche de cellules sur une lamelle de microscope et examiné pour fournir une évaluation détaillée des cellules présentes dans la moelle osseuse. Ceci permet également aux pathologistes d'établir la présence éventuelle d'autres maladies de la moelle osseuse.
- **Cytométrie en flux** : cet examen est réalisé pour identifier des types spécifiques de cellules – comme les plasmocytes, les marqueurs lymphoplasmocytaires présents à l'extérieur des cellules. Grâce à cet examen, le pathologiste peut déterminer si un clone de cellules anormales est présent.
- **Caryotypage** : un procédé qui permet d'évaluer la taille, la forme et le nombre des chromosomes. Les chromosomes sont des structures situées dans les 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 additions ou délétions sur les chromosomes, ainsi que des translocations (échanges de matériel entre différents chromosomes).

- **Hybridation *in situ* en fluorescence (FISH)** : les analyses approfondies des chromosomes peuvent également comprendre les examens par FISH. Ceux-ci permettent de rechercher des modifications chromosomiques spécifiques qui peuvent 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 visibles dans la MW, comme la mutation TP53 et la délétion 6q.
- **Analyse des mutations génétiques** : des examens supplémentaires sont généralement réalisés pour évaluer les mutations génétiques spécifiques souvent observées chez les personnes atteintes de MW. La plupart des personnes atteintes de MW possèdent une version anormale (mutée) d'un gène appelé MYD88. Environ 40 % des personnes atteintes de MW possèdent également une mutation dans le gène CXCR4 ; 5 % d'entre elles n'ont aucune de ces deux mutations. 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. Avoir connaissance d'une mutation MYD88 ou CXCR4 est important pour décider des options de traitement.

Des informations plus détaillées sur ces analyses et d'autres examens sont présentes dans la brochure de l'IWMF, *Medical Tests* (Examens médicaux, en anglais), sur notre site Internet à l'adresse <https://iwmf.com/publications/>.

Selon les résultats de la biopsie et de l'aspiration de votre moelle osseuse, des analyses de sang, des tests d'imagerie, de l'examen clinique et selon la présence ou l'absence de symptômes, un diagnostic de MW est affiné en l'un des deux sous-types : symptomatique, également appelé MW active, ou asymptomatique, ce qui signifie sans symptômes.

Les personnes chez lesquelles une MW vient d'être diagnostiquée n'ont pas toutes immédiatement besoin d'un traitement. Si vous n'avez pas de symptômes, vous n'avez généralement pas besoin de traitement. Une personne sur quatre (25 %) est asymptomatique au moment du diagnostic. Comme la MW est un lymphome à évolution lente, il est possible que vous n'ayez pas de symptômes – ou que vous n'ayez pas besoin de traitement – pendant de nombreuses années. Parlez avec votre hématologue/oncologue des indications fournies par les résultats de vos examens et de leur contribution à l'élaboration d'un plan personnalisé de prise en charge de la maladie.

Pour une compréhension plus approfondie de la moelle osseuse et de la macroglobulinémie de Waldenström, consultez le site <https://iwmf.com/publications/> et parcourez la **fiche d'information** intitulée **La moelle osseuse et la macroglobulinémie de Waldenström (au-delà de l'essentiel)**.

■ 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

Mission de l'IWMF

Soutenir et informer toute personne atteinte de la macroglobulinémie de Waldenström (MW) tout en faisant progresser la recherche en vue d'une guérison.

Objectifs de l'IWMF

Un monde sans MW (macroglobulinémie de Waldenström).

Publié par la Fondation internationale pour la macroglobulinémie de Waldenström (IWMF - International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation)

Ces informations vous sont fournies gracieusement par l'IWMF. Sachez qu'en adhérant à l'IWMF et/ou en faisant un don, vous nous permettrez de continuer à fournir des documents comme celui-ci et à soutenir la recherche pour améliorer les traitements et pour, à terme, guérir la macroglobulinémie de Waldenström. Vous pouvez nous rejoindre et/ou faire un don par le biais de notre site Internet : www.iwmf.com. Vous pouvez également envoyer votre contribution à l'adresse suivante : 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238 États-Unis
Téléphone : 941-927-4963 Fax : 941-927-4467
www.iwmf.com
E-mail : info@iwmf.com

L'IWMF est un organisme à but non lucratif bénéficiant d'une exonération fiscale au titre de l'Article 501(c)(3) du code fédéral des impôts Réf. : n° 54-1784426.