



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE HEMATOLOGIE CLINIQUE  
Thèse n°2020-76

Apport des données de biopsies ostéo-médullaire pour  
améliorer la valeur pronostique des critères de réponse  
internationaux chez les patients porteurs de  
macroglobulinémie de Waldenström et nécessitant un  
traitement.

Présentée et soutenue publiquement le 10 juillet 2020  
**Par Mathieu SAGE**

PRESIDENT DE JURY :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Monsieur le Professeur Michel SLAMA

Monsieur le Professeur Loïc GARCON

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Docteur Pierre MOREL



A mon Président de Jury,

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre MAROLLEAU**  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Hématologie, transfusion)  
Chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire  
Chef du Pôle « Oncopôle »

Vous avez aimablement accepté de présider ce travail, j'en suis honoré.

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté.  
Votre présence, votre disponibilité, vos conseils et votre enseignement  
tout au long de mon internat m'ont été d'une aide précieuse.

Merci également de la confiance dont vous m'entourez en me faisant  
l'honneur de m'accepter en tant que chef de clinique dans votre service  
durant 1 an.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A mon Jury,

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens  
Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie  
Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail, j'en suis honoré.

Votre regard sur ce travail me semblait indispensable.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements et soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Jury,

**Monsieur le Professeur Michel SLAMA**  
Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Médecine intensive-réanimation)  
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail, j'en suis honoré.

Ma formation parallèle en réanimation médicale rendait votre présence indispensable à mes yeux.

Merci pour votre accueil au sein de la réanimation médicale et de votre soutien.

Merci également de la confiance que vous m'accordez en m'acceptant en tant que chef de clinique dans votre service durant 1 an.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements et soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Jury,

**Monsieur le Professeur Loïc GARCON**  
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier  
(Hématologie – Transfusion)  
Chef du service d'Hématologie Biologique  
Chef du service de Génétique Constitutionnelle

Vous avez accepté avec beaucoup de gentillesse de juger ce travail, j'en suis honoré.

Merci pour votre accueil au sein du laboratoire d'hématologie. Merci pour vos enseignements, votre disponibilité, votre soutien dans mes projets de recherche et votre patience.

Merci également pour m'avoir admis au sein de votre unité de recherche et de m'avoir encadré pour mon projet de Master 1.

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements et soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Pierre MOREL**  
Praticien Hospitalier  
(Hématologie, transfusion)  
Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Tu as accepté avec beaucoup de gentillesse de m'encadrer pour ce projet, j'en suis profondément honoré.

Merci pour ta patience, ta disponibilité, ta gentillesse et tout ce que tu m'as transmis durant ce travail. Travailler avec toi a été un honneur, un privilège et un réel plaisir.

Merci également pour ton accueil au sein du service d'hématologie et tes nombreux enseignements durant mon internat.

Enfin, merci aussi bien évidemment pour les gaufres.

Je te prie de trouver ici l'expression de mes remerciements et sois assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

## **REMERCIEMENTS :**

**A mes Parents**, Présents à chaque instant de ma vie, vous avez approuvé mes choix sans aucune critique. Vous avez vécu mes échecs aussi intensément que moi. Vous m'avez aidé à rebondir avec bienveillance et empathie sans jamais porter de jugement. Vous m'avez apporté plus d'amour et de soutien que je n'aurais pu en espérer. Je vous dois mon bonheur, ma réussite mais ça n'aurait pas de sens si vous n'étiez pas à mes côtés pour les partager. Soyez certain de ma reconnaissance éternelle. Je vous aime.

**A Papi et Mamie**, Vous m'avez hébergé et nourri durant 2 ans. Je n'aurais jamais réussi ma première année sans votre amour et votre soutien. Vous êtes des grands-parents de rêves. Je vous aime fort.

**A mon Juju**, Merci au meilleur des frères. Loin des yeux mais jamais loin du cœur. A chaque moment où on s'appelle je me sens apaisé et triste de ne pas être avec toi. Tu ne pourras malheureusement pas assister à ma thèse mais sache que tu seras malgré tout à mes côtés. Je t'aime fort

**A BB**, probablement la plus belle rencontre que je ferai dans ma vie. Tu es juste le mélange parfait, d'intelligence, de gentillesse, de beauté, de maladresse et bien d'autres qualités qui te rendent magique. Ensemble nous avons traversé énormément d'épreuves et aussi dures qu'elles aient pu être, je n'en garde que d'excellents souvenirs car tu étais avec moi. Ça ne va pas s'arrêter là mais tant que je serai à tes côtés je peux tout accomplir et je sais que ce ne sera que bonheur et réussite. Merci d'être là pour moi, de me supporter, je t'aime.

**A ma belle-famille**, Vous m'avez accueilli comme un fils et je vous en remercie. Chaque moment à vos côtés est un réel moment de plaisir. Merci pour votre gentillesse et merci d'être toujours là pour nous soutenir.

**A mes Amis Rémois**, Morgan, Laura, Mathieu, Angel, Natho, Elo, Boubou, Toutoune, Marine, Ju, Mathilde, Vincent, Fanny, Chepi, Poupou, Anouch, Kevin, Damien, Lola, Amelie, Gausi, Flo, Jérôme : Vous êtes ma famille, ma bouée de sauvetage. Le genre d'amitié indescriptible mais à la vie à la mort. Quand j'ai un coup de blues, c'est vous que je viens voir. Quand j'ai envie de vacances c'est avec vous que je veux les passer. La distance n'a fait que renforcer nos liens et j'espère bien la réduire prochainement. LOVE.

**A mes Amis Châlonnais**, Tété, Guigui, Géraud, Manou, Après toutes ces années on reste toujours aussi proche. A chacune de nos rencontres je me retrouve au collègue (sauf que TERENCE ne cogne plus Guillaume...). Nos week-end Amiénois restent inoubliables (Aïe j'ai tombé !!!). Merci d'être toujours les mêmes et toujours là pour moi.

**A mes amis Amiénois**, Marion, David, Edouard, Marine, Florian, Romain, Isma, Seb, Arnaud, Yacine, Benoît, Ugo, Rémy, Laura, Quentin, Vicky, Ines, Clémence, Nado, Nadia, Kim. Vous avez rendu ces années sur Amiens magiques (et ce n'était pas gagné). Merci pour votre soutien, d'avoir été présent dans les meilleurs et les pires moments. J'ai pu assister à vos heureux événements, réussite professionnelle, bébé, maison. Je suis très fier de vous et vous souhaite énormément de bonheur.



**A mes plus vieux Amis**, Bouzette, Nono, déjà 25 ans ont passé et vous êtes toujours à mes côtés. Vous êtes comme mes frères et maintenant mes témoins. Je pense qu'à partir de maintenant je n'arriverai plus à me débarrasser de vous donc autant continuer. Merci de votre soutien, de tout ce que vous m'apportez. Je vous aime fort.

**A Alex**, Mon frère, mon âme sœur d'hématologie. Durant ces 6 ans, nous avons tout vécu côte à côte. Tristesse, bonheur, alc... enfin tout quoi. Tu es essentielle à ma survie hospitalière. Merci pour ton soutien, ta présence, ta connerie. Bientôt chef ensemble frèèèèèèèèèèère (xxlove)

**A Mathilde**, tu m'as soutenu et porté à bout de bras dans des moments difficiles. Ta joie de vivre, ta bonne humeur m'ont permis de tout accomplir. Tu es exceptionnelle, ne l'oublie jamais. C'est un honneur et un privilège d'être ton ami.

**A mes seniors d'hématologie**, Berengère, Deborah, Caroline, Delphine, Amandine, Magalie, Alexis, Marie, Lavinia. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis, pour votre encadrement et votre soutien. Je suis ravi de pouvoir prochainement travailler avec vous. Bérengère tu es et resteras ma maman d'hématologie. Merci de finir ma formation l'année prochaine. Un très grand merci à toi. Ne change pas.

**A Reda Garidi**, Merci pour ton accueil, ta bienveillance. Tu m'as transmis la passion de l'hématologie et restera pour moi un modèle.

**A mes Senior de Pneumologie**, Youssef, Charles, Isa, Remy, Merci pour votre enseignement, votre humour, votre gentillesse et les restos.

**A mes co-internes de pneumologie**, Flo, Fanny, Micka, Vous m'avez appris à ventiler le frère d'un patient et ce n'est pas négligeable. Merci pour tout. Plein de bonheur à vous.

**A Chacha et Aline**. Merci pour ce superbe semestre et ces fous rires. Aline tu es la gentillesse incarnée et travailler à tes côtés m'a apporté beaucoup et a été un privilège. Merci pour les hébergements Lillois. Chacha, tu m'as fait découvrir un croisement entre une interne et Speedy Gonzales. Ton efficacité restera pour moi un modèle. Merci pour tout ce que tu m'as apporté. J'espère te revoir bientôt.

**A la néphrologie**, Maïté (le café sur les pancartes ça donne du cachet...), Coralie, Caroline, Rafat, Dimitri, Mr Westel, Gautier, Ophélie, Pauline. J'ai passé dans votre service un semestre exceptionnelle et revigorant. Vous m'avez clairement redonné la passion de mon métier et m'avez transmis l'amour du rognon. Merci pour votre gentillesse, vos compétences. C'est un réel plaisir de vous connaître.

**A Maryam et Ornella**, (j'espère que j'ai bien écrit vos noms ou je vais me prendre une soufflante). Merci pour ce semestre d'enfer. Vous connaître n'a été qu'une succession de bons souvenirs et de rire (La cachette d'Ornella, les cathéters centraux, les bouchons ou pas les bouchons ou les bouchons...). Merci d'être présentes dans ma vie.  
PS : Maryam tu ne seras pas témoin mais je t'aime quand même.

**A mes séniors de réa Med**, Julien, Loay, Yohan, Clément, Julien Marc, Bertrand, Thierry, Merci pour votre accueil, votre bienveillance. Merci pour tout ce que vous m'avez transmis. Merci de m'avoir donné l'amour de la réa et l'envie d'être comme vous. Vous êtes à mes yeux bien plus que des collègues. Ne changez pas.

**A mes co-interne de réa med**, Anne (back from hell), Pauline, Helene, Gagan, Jérôme, Lucie, un semestre de fou, du manugel dans les yeux, des vidéos dignes du grand écran. Merci pour tout.

**A mes chefs de réa chir**, Pr Dupont, Norik (mon papa spirituel), Louise (mon modèle), Steph Malaqueen, Nacim, Léonie, Mr Tinturier. Merci pour votre accueil, votre gentillesse. Merci pour tout ce que vous m'avez appris. J'ai passé un semestre exceptionnel.

**A mes co-interne de réa chir**, Mario, Lucie, Mathieu, Medhi, Céline, Romain. J'ai passé un superbe semestre à vos côtés. Merci pour tout.  
PS : un jour Medhi j'aurais tes muscles...ou pas.

**A mes chefs de réa CTV, Yazine, Christophe, P-A, Pierre, Patricia, Mathieu, Micka**, Merci à vous tous pour votre accueil, votre soutien, votre gentillesse, vos enseignements. Merci de m'avoir responsabilisé et accordé votre confiance. Et surtout, merci d'être encore présents pour moi actuellement.  
Je ne vous oublierai pas.

**A mes co-interne de réa CTV**, Mario (j'ai l'impression que tu me suis...), Sophie, Cyrielle, Julie, Alexis, on en a chier mais rien que pour vous connaître ca valais le coup. Je vous adore. Mario, on en a vécu ensemble, mais tu restes joie, conneries et bonne humeur. J'ai réalisé ma première garde séniorisée à tes côtés et tu as rendu ce moment inoubliable. Merci pour tout, ne changes pas.

**Au Laboratoire d'hématologie**, Cédric, Baptiste, Samy Arnaud, Laurine, Julie et tous les autres, vous avez fait de moi un rhématobiologiste comblé. Ma photo sur le taureau mécanique vous regardera à jamais dans la salle des internes. Vous m'avez fait rêver. Mailys, Anne-Lyse vous m'avez transmis la passion de l'hémostase, nous avons formé une équipe de choc qui durera encore longtemps... (PS : j'adore les hémophilies acquises).

**A mon chat**, ❤️ (il sait pas lire)

## **RESUME :**

### **INTRODUCTION :**

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une hémopathie maligne, définie comme une hémopathie lymphoïde, caractérisée par une prolifération monoclonale lympho-plasmocytaire associée à la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale M (IgM). Le pronostic de cette maladie est actuellement basé sur les scores IPSS (international prognostic staging system) et IPSS révisé chez les patients nécessitant une ligne thérapeutique. Des études récentes ont mis en évidence que ni le type de réponse basé sur les critères internationaux, ni le temps d'obtention de cette réponse, ni le temps avant rechute de la maladie n'influencent la survie. De plus, des discordances entre les réponses sur les biopsies ostéo-médullaires (BOM) et les réponses sur le pic d'IgM ont été décrites.

Nous nous proposons dans cette étude, d'étudier l'apport pronostic, en termes de survie globale de la réponse sur des biopsies ostéo-médullaires réalisées avant et après traitement d'intérêt chez des patients atteints de MW.

### **MATERIEL ET METHODE :**

Nous avons réalisé une étude bi-centrique sur une cohorte de 44 patients (du centre hospitalier de Lens et du centre hospitalier universitaire d'Amiens). Les patients devaient avoir été diagnostiqués d'une MW et nécessiter une ligne thérapeutique. Ils devaient aussi avoir bénéficié d'une BOM pré-thérapeutique et d'une BOM post-thérapeutique réalisée entre 6 mois et 1 an post traitement. Des critères de réponse dans le temps ont été secondairement définis sur l'envahissement lympho-plasmocytaire et la myélofibrose.

Un protocole statistique en processus de comptage a été réalisé afin d'interpréter la réponse comme une variable dépendante du temps. Les résultats sont interprétés avec un seuil de significativité à 5%,  $p=0,05$  et en hazard ratio (HR).

### **RESULTATS :**

L'analyse des données structurées selon un processus de comptage permet d'évaluer l'impact de la réponse au niveau de la BOM, réalisée pendant le suivi évolutif afin d'évaluer la réponse sur la survie globale. Cette évaluation de la réponse est basée sur la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM. Notre étude met en évidence une influence non significative de l'absence de réponse médullaire sur la survie après l'initiation du traitement, HR= 2, IC95% (0,281-8,685),  $P=0.09$ .

Concernant l'impact de la réponse de la BOM sur la survie globale, basée sur la décroissance de la myélofibrose entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM, la survie est diminuée chez les patients présentant une régression de leur myélofibrose en post traitement comparativement aux patients ne présentant pas cette décroissance. Cette différence n'est pas significative à 5% de risque mais montre une tendance avec HR 2.60= IC95% (0.838-7,522),  $p=0.054$ .

En analyse multivariée, les résultats portant sur la survie globale selon la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire et la décroissance de la myélofibrose sont significatifs à 5% de risque avec respectivement HR= 3,20, IC95% (1.078-9.251),  $P=0.03$  et HR= 3.158, IC95% (1.078-9.251),  $p=0.03$ .

### **CONCLUSION :**

La réponse basée sur les biopsies ostéo-médullaire chez des patients porteurs de MW apporte une valeur pronostique significative en termes de survie globale post thérapeutique. La prise en compte de ces réponses pourrait améliorer la valeur pronostique des critères de réponse de la MW et améliorer la prise en charge des patients. Cette étude tend à montrer qu'une réévaluation de la BOM à 6 mois chez les patients porteurs de MW apporterai des informations pronostiques importantes et devrait probablement être réalisé systématiquement.

**Mots clés :** Macroglobulinémie de Waldenström, Biopsie ostéo-médullaire, pronostic, survie globale, critère réponse internationaux.

## **ABSTRACT :**

### **INTRODUCTION:**

Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) is a malignant hemopathy, defined as a lymphoid hemopathy, characterized by a lympho-plasmocytic monoclonal proliferation associated with the secretion of monoclonal immunoglobulin M (IgM). The prognosis for this disease is currently based on the IPSS (international prognosis staging system) and revised IPSS scores in patients requiring a therapeutic line. Recent studies have shown that neither the type of response based on international criteria, the time it takes to get this response, nor the time to relapse of the disease influences survival. In addition, discrepancies between the responses on osteo-medullary biopsies (BOM) and the responses on the IGM peak have been described.

In this study, we propose to study the prognostic contribution in terms of overall survival of the response on osteo-medullary biopsies performed before and after treatment of interest in patients with WM.

### **MATERIAL AND METHOD :**

We carried out a bicentric study on a cohort of 44 patients (between the hospital center of Lens and the university hospital center of Amiens). Patients must have been diagnosed with WM and require a treatment line. They must also have had a pre-therapeutic BOM and a post-therapeutic BOM performed within 6 months to 1 year after treatment. Secondary response criteria have been defined for lymphoplasmacytic invasion and myelofibrosis.

A statistical protocol in the counting process was carried out in order to interpret the response as a time-dependent variable. The results are interpreted with a significance threshold of 5%,  $p = 0.05$  and a random ratio (HR).

### **RESULTS:**

The analysis of data structured according to a counting process makes it possible to assess the impact of the response at the BOM level, carried out during evolutionary monitoring to assess the response on overall survival. This evaluation of the response is based on the decrease in the lymphoplasmacytic invasion between the 1st and 2nd BOM. Our study shows a non-significant influence of the absence of a spinal response on survival after initiation of treatment. HR = 2, 95% CI (0.281-8.685),  $P = 0.09$ .

The result in the counting process evaluating the impact of the BOM response on overall survival and based on the decrease in myelofibrosis between the 1st and 2nd BOM highlights decreased survival in patients with regression of their myelofibrosis in post treatment compared to patients not showing this decrease. This difference is not significant at 5% risk but shows a trend with HR 2.60 = 95% CI (0.838-7.522),  $p = 0.054$ .

In multivariate analysis, the results relating to overall survival according to the decrease in lymphoplasmocytic invasion and the decrease in myelofibrosis are significant at 5% risk with HR = 3.20, 95% CI (1.078-9.251),  $P = 0.03$ . and HR = 3.158, 95% CI (1.078-9.251),  $p = 0.03$ .

### **CONCLUSION:**

The response based on bone marrow biopsies in patients with WM provides significant prognostic value in terms of overall post-therapeutic survival. Taking these responses into account could improve the prognostic value of the WM response criteria and improve patient management. This study suggests that a re-evaluation of BOM at 6 months in patients with WM will provide important prognostic information and should probably be carried out systematically.

**Key words:** Waldenström macroglobulinemia, Osteomedullary biopsy, prognosis, overall survival, international response criteria.

## Table des matières

<b>I) INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
1) LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM.....	15
2) PRONOSTIC DE LA MW.....	17
<b>II) MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>19</b>
1) COHORTE, CRITERES D'INCLUSIONS, CRITERES DE REPONSE. ...	19
2) ANALYSES STATISTIQUES.....	20
<b>III) RESULTATS .....</b>	<b>22</b>
<b>IV) DISCUSSION .....</b>	<b>25</b>
<b>V) CONCLUSION .....</b>	<b>29</b>

## Table des illustrations et des annexes

<b>GRAPHIQUE 1 : SURVIE D'UNE COHORTE DE PATIENT PORTEUR DE MW SELON LE SCORE IPSS. ....</b>	<b>18</b>
<b>TABLEAU 1 : ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION.....</b>	<b>23</b>
<b>FIGURE 2 : COURBE DE SURVIE DE KAPLAN MEIER SELONS LA MYELOFIBROSE PRE-TRAITEMENT. ....</b>	<b>23</b>
<b>FIGURE 3 : COURBE DE SURVIE DE KAPLAN MEIER SELONS L'ENVAHISSEMENT LYMPHO-PLASMOCYTAIRE INITIALE. ....</b>	<b>24</b>
<b>TABLEAU 2 : CRITERES DE REPONSE INTERNATIONAUX DE LA MW : .....</b>	<b>34</b>

## **Liste des abréviations :**

DES : Diplôme d'études spécialisées.

MW : Macroglobulinémie de Waldenström.

IgM : Immunoglobuline M.

BOM : Biopsie ostéo-médullaire.

MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

IRAK : Interleukin-1 receptor-associated kinase.

RC: Réponse complète

VGPR : Très bonne réponse partielle.

PR : Réponse partielle.

RM : Réponse mineure.

IPSS : International prognostic staging system.

IQR: Rang inter-quantile.

## I) Introduction :

### 1) La macroglobulinémie de Waldenström

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) peut être définie comme une hémopathie lymphoïde, caractérisée par une prolifération médullaire monoclonale d'une population cellulaire lympho-plasmocytaire sécrétant une immunoglobuline monoclonale de type IgM (Immunoglobuline M).

La MW est une hémopathie rare. Son incidence est d'environ 0,3 cas pour 100 000 personnes par an. Elle représente environ 1 à 2 % de la totalité des hémopathies malignes (Teras LR et al, 2016). L'âge médian de diagnostic varie selon les études de 65 à 75 ans et le risque relatif augmente avec l'âge (0,03 chez les moins de 50 ans contre 2,88 chez les plus de 85 ans). On note aussi une prédominance caucasienne et masculine (Kastritis E et al, 2015), (Wang H et al, 2012).

Des formes familiales de MW ont été observées (Treon SP et al, 2005).

Les présentations cliniques de la MW sont multiples. En effet, elles peuvent être des signes généraux (asthénie, perte de poids, sueurs nocturnes) ou encore liée au syndrome tumoral (adénopathies, hépato-splénomégalie...) ou à l'envahissement médullaire, s'exprimant par l'apparition de cytopénies. Il est aussi fréquent d'observer des complications en rapport avec le pic d'immunoglobuline monoclonal type IgM tel qu'un syndrome d'hyperviscosité, des neuropathies, une maladie des agglutinines froides, une cryoglobulinémie ou encore des dépôts protéiques tissulaires (amylose AL) (Dimopoulos MA, Anagnostopoulos, 2005).

Il est important de constater que la MW est une hémopathie maligne indolente, marquée par de longues périodes asymptomatiques au cours de son évolution.

Son diagnostic repose sur la réalisation d'une biopsie ostéo-médullaire (BOM) qui mettra en évidence une infiltration de la moelle par une population cellulaire monoclonale lympho-plasmocytaire. Les recommandations sur le seuil d'infiltration médullaire diffèrent mais il serait nécessaire d'observer au minimum 10% d'infiltration pour poser le diagnostic de MW (Kapoor P et al, 2017). Cependant, les patients ayant une infiltration médullaire modérée se présentent généralement avec un tableau clinique plus indolent (Meletios A et al, 2019). On retrouve deux types de population monoclonale ; des cellules B et des plasmocytes avec différents degrés de différenciation. Le diagnostic de MW peut être compliqué par sa présentation clinique mais surtout par l'existence de plusieurs diagnostics différentiels (lymphome de la zone marginale, myélome et autres désordres lympho-prolifératifs B) (WHO Classification, 2017).

La cytométrie de flux présente une aide précieuse dans le diagnostic de la MW. En effet, la présence de marqueurs antigéniques CD22 + dim/CD25 + /CD27 + /IgM + associés à l'absence de marqueurs antigéniques CD5, CD10, CD11c ou CD103 permet de différencier la MW des autres lymphomes B non hodgkinien. Les myélomes possèdent quant à eux d'autres marqueurs antigéniques mais un contingent plasmocytaire est fréquemment retrouvé dans la MW avec présence de marqueur CD138 + et CD38+ (Paiva B et al, 2014).

Plusieurs anomalies cytogénétiques sont décrites chez les patients porteurs de MW notamment des délétions du chromosome 6q (environ 30% des cas), des caryotypes complexes (environ 30% des cas), des pertes de chromosome sexuel (environ 30% des cas), des trisomies 18 (environ 15% des cas), des délétions du TP53 (environ 8% des cas), des trisomies 4 (environ 8%) et des trisomies 12 (environ 4% des cas) (Nguyen-Khac F et al, 2013).

Les études sur la biologie moléculaire ont permis la mise en évidence de plusieurs mutations récurrentes dans la MW. Tout d'abord la mutation du gène MYD88 (leucine 265 proline) codant pour une protéine homologue et impliquée principalement dans la différenciation myéloïde et la réponse innée primaire par interaction avec certain toll like récepteurs. Cette mutation entrainerait une activation de la voie de signalisation NFkb médié par IRAK (interleukin-1 receptor-associated kinase) et est retrouvée selon les études chez environ 90 % des patients atteints de MW. La mutation MYD88 permet une aide au diagnostic en éliminant plusieurs diagnostics différentiels tel que le lymphome de la zone marginale dans lequel on ne retrouve pas la mutation ou très rarement (Treon SP et al, 2012).

Une autre mutation somatique portant sur le gène CXCR4 et codant pour un récepteur de chimiokine est aussi fréquemment mise en évidence (environ 30% des patients). Différentes variantes mutationnelles sont retrouvées sur CXCR4 et majoritairement des mutations non-sens ou frameshift. D'autres mutations somatiques ont pu être observées dans des proportions moindres tel que des mutations du gène ARID1A, CD79b, TP53, respectivement présentes chez environ 17%, 7% et 3% des patients atteints de MW (Hunter ZR et al, 2014). Il est intéressant de noter que différents profils mutationnels et différentes présentations cliniques ont été décrit selon la présence de ces anomalies mutationnelles récurrentes (Hunter ZR et al, 2016). Cela est confirmé dans une étude récente montrant l'impact de 2 sous-types de méthylation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) dans la MW. Ces différents sous types de méthylation et les sous populations cellulaires de la MW qu'elles touchent (cellules mémoires B, cellules B circulantes, cellules plasmocytaires) semblent impacter la présentation clinique, cytologique, cytogénétique et moléculaire des MW (Damien Roos-Weil, 2020).

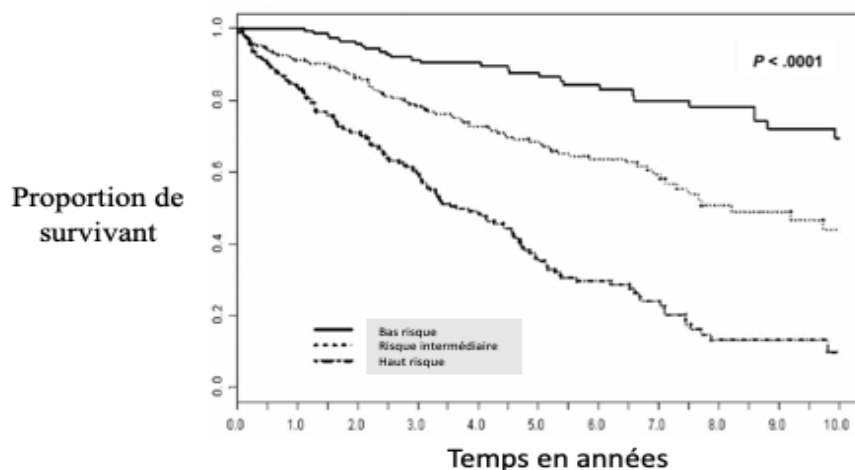


Il a été nécessaire de définir des critères de réponse au traitement. Pour cela les experts, au cours des différents Workshop, ont utilisé principalement le Pic d'IgM monoclonale et sa décroissance post traitement en association avec des critères de réponse extra-médullaire. Cela a permis de définir 4 stades de réponse : la réponse complète (RC), la très bonne réponse partielle (VGPR), la réponse partielle (RP), la réponse mineure (RM) ainsi que la progression. Les différents critères de réponse sont détaillés dans le tableau 2 en annexe (Roger G et al, 2013). Des critères de nécessité de traitement ont aussi été définis selon les recommandations internationales du 2<sup>ème</sup> workshop (symptômes constitutionnels, cytopénies, hépatomégalie symptomatique, splénomégalie symptomatique, lymphadénopathie volumineuse et / ou symptomatique, symptômes liés à l'IgM ou syndrome d'hyperviscosité) (Kyle RA et al, 2003). Il est important de noter que ces critères sont les mêmes pour une 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique et qu'ils peuvent apparaître à distance d'une progression (délai parfois important).

## 2) Pronostic de la MW

La survie chez les patients atteints de MW a été estimée à environ 60 à 120 mois en moyenne et a évolué durant les dernières décades avec l'apparition de nouveaux traitements. Leurs impacts sur la survie ont poussé à la création de scores pronostiques chez les patients nécessitant une première ligne de traitement. Le score IPSS est apparu en 2009 et a permis de séparer les patients en 3 groupes de risques différents (bas risque, risque intermédiaire, haut risque) selon 5 variables : le taux d'hémoglobine, le taux de plaquette, l'âge, le taux de bêta2microglobuline et le taux d'IgM sérique (Morel P et al, 2009) (Graphique 1 en annexe).

En 2019, le score IPSS a été révisé en prenant en compte le taux de LDH sérique associé aux autres variables du score IPSS. Ce nouveau score a permis de distinguer 5 groupes de risque différents (2 nouveaux groupes ont été ajoutés : très bas risque et très haut risque) (Kastritis E et al, 2019).



**Graphique 1 : Survie d’une cohorte de patients porteurs de MW selon le score IPSS.**

*Courbe de Kaplan Meier représentant la survie sur 10 ans d’une cohorte de 587 patients symptomatiques après 1<sup>ère</sup> ligne de traitement. La courbe avec la survie la plus élevée correspond aux patients bas risque, la courbe avec la survie la plus basse correspond aux patients haut risque et la dernière courbe représente les patients à risque intermédiaire (Morel P et al, 2009).*

Des études ont étudié la réponse de patients atteints de MW (évaluée sur le pic sérique d’IgM) et l’impact sur leur survie. Il avait initialement décrit une meilleure réponse en termes de survie sans progression chez les patients obtenant une réponse complète ou VGPR comparativement aux patients en réponse mineure ou maladie stable (Treon SP et al, 2011). Il avait également été démontré un lien potentiel entre la différenciation des cellules de la lignée B et la production d’IgM (Ruth M et al, 2013). Une étude plus récente a démontré que, ni la réponse sur le pic qu’elle soit VGPR, PR ou MR ni le temps d’obtention de la réponse n’influencent la survie des patients (globale ou sans progression) (Guidez et al, 2019). De même, ni le temps avant progression des patients, ni le temps avant introduction d’une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, n’influencent la survie globale après initiation d’un premier traitement contrairement à de nombreuses hémopathies malignes, comme par exemple le lymphome folliculaire (Casulo C et al, 2015). Cependant, la progression d’un patient ou la nécessité d’introduction d’une 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement, étaient significativement liées à une majoration du risque de mortalité due à la MW (Guidez et al, 2019). Il est intéressant de noter que des discordances ont été observées entre les réponses obtenues sur le pic d’IgM selon les critères de réponse internationaux, et des biopsies ostéo-médullaires réalisées en post traitement. Ces discordances peuvent être partiellement expliquées par le type de traitement utilisé tel que le Rituximab (immunothérapie anti CD20 (Cluster de différenciation 20)) qui agit principalement sur les

lymphocytes B et moins sur le contingent plasmocytaire. Cela peut entraîner des retards de décroissance du pic comparé à certaine chimiothérapie. Mais il semble néanmoins important de s'intéresser à la réponse des patients sur les biopsies ostéo-médullaires (Owen RG, et al, 2012). L'impact sur la survie de la réévaluation médullaire en post traitement semble confirmé par le résultat d'une étude portant sur la maladie résiduelle en cytométrie de flux sur des myélogrammes. En effet, il a été mis en évidence une augmentation de la survie sans progression et de la survie globale chez les patients présentant une masse tumorale < 5% en post traitement (R. García-Sanz et al, 2011).

De nombreuses recherches portent actuellement sur la génomique de la maladie de la MW et l'impact de ses mutations récurrentes sur le pronostic de la maladie. La mutation L265P de MYD88 (présente dans environ 90% des MW) serait associée à un meilleur pronostic et notamment une moindre résistance à l'Ibrutinib. Les mutations de CXCR4 (présentes dans environ 30% des MW et presque toujours associés à MYD 88 muté) ne semble pas, quant à elle, avoir d'impact sur la survie globale mais plutôt sur la présentation clinique et sur le délai de réponse à l'Ibrutinib (Zachary R et al, 2017).

Concernant la cytogénétique, l'impact pronostic reste faible et est défavorable en cas de délétion TP53 et de trisomie 12 (Nguyen-Khac F et al, 2013).

Nous nous proposons d'étudier l'impact de la réponse post traitement, évaluée sur des biopsies ostéo-médullaires pré et post traitement, sur la survie globale, chez des patients atteints de MW symptomatique. Pour cela, un modèle statistique en processus de comptage sera réalisé de façon à traiter les variables observées en cours d'évolution comme la réponse en variables dépendantes du temps.

## II) Matériel et méthode :

### 1) Cohorte, critères d'inclusion, critères de réponse.

Cette étude bi-centrique a été réalisée sur une cohorte de 44 patients pris en charge dans le centre hospitalier de Lens et le centre hospitalier universitaire d'Amiens, entre novembre 2001 et novembre 2018. Les critères d'inclusion étaient d'être porteur d'une MW diagnostiquée selon les recommandations internationales workshop (Owen RG et al, 2003) et nécessitant l'introduction d'un traitement selon les recommandations internationales du 2<sup>ème</sup> workshop (symptômes constitutionnels, cytopénie, hépatomégalie symptomatique, splénomégalie symptomatique, lymphadénopathie volumineuse et / ou symptomatique, symptômes liés à l'IgM

ou syndrome d'hyperviscosité) (Kyle RA et al, 2003). Les patients devaient avoir bénéficié d'une BOM pré-thérapeutique (au moment du diagnostic) et d'une BOM post thérapeutique de réévaluation (réalisée entre 6 mois et un an après le début du traitement d'intérêt).

Les BOM recueillies ont été étudiées et des critères d'évaluations ont été définis. Le premier critère porte sur l'envahissement lympho-plasmocytaire médullaire. Il a été défini un envahissement médullaire nulle (absence de cellule anormale), mineur (soit <30% du tissu hématopoïétique), modéré (soit entre 30 et 50% du tissu hématopoïétique) et majeur (soit >50% du tissu hématopoïétique). Le second critère d'évaluation portait sur la myélofibrose, évalué selon les critères de gradation semi-quantitative de la myélofibrose (MF0 fibres de réticuline linéaires sans intersection (correspond à une moelle normale), MF1 réseau ténu de réticuline avec nombreuses intersections, spécialement dans les régions péri-vasculaires, MF2 augmentation diffuse et dense de la trame de réticuline, avec très nombreuses intersections, parfois des faisceaux focalisés de fibres épaisses correspondant à du collagène, et/ou une ostéosclérose focale, MF3 augmentation dense et diffuse de la trame de réticuline avec très nombreuses intersections et de gros faisceaux de fibres collagènes, habituellement associés à une ostéosclérose).

Des critères de réponse ont secondairement été définis selon l'évolution de la myélofibrose et de l'envahissement lympho-plasmocytaire entre la BOM réalisée au diagnostic et la BOM de réévaluation. Les critères de réponse retenus ont été la diminution de l'envahissement lympho-plasmocytaire ou la diminution du stade de myélofibrose entre la première et la 2<sup>ème</sup> BOM.

La population étudiée est décrite dans le tableau 1 dans la partie résultats. Le recueil de données comportait l'âge, le sexe, le taux d'hémoglobine avant traitement en g/dL, les plaquettes avant traitement  $\times 10^9/L$ , le taux de  $\beta 2$ microglobuline avant traitement en mg/L, le pic d'IgM avant traitement en g/L, l'envahissement lympho-plasmocytaire et la myélofibrose définis selon les critères détaillés plus haut, le traitement reçu et la ligne thérapeutique.

## 2) Analyses statistiques.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et médiane (rang inter-quantile) et les variables qualitatives en nombre (pourcentage).

Les analyses de survie univariées ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier avec un seuil de significativité  $p=0,05$  et intervalle de confiance à 95%.

Les analyses de survie, réalisées en fonction de la réponse sur la BOM et sur le pic, ont été estimées en variables dépendantes du temps et les données formulées en processus de comptage.

Dans l'analyse de données longitudinales (mesures répétées dans le temps pour un même individu), les sujets sont souvent suivis par intermittence et l'information recueillie se présente sous la forme de mesures en plusieurs temps discrets. Ces mesures, pour un même individu, ne peuvent pas être considérées comme étant indépendantes puisque la même variable est mesurée plusieurs fois pour un même individu. Une autre spécificité de ces données est que le temps entre deux mesures est variable et que les temps de mesures ne sont pas les mêmes pour tous les individus. Les processus de comptage permettent de modéliser ce type de données. En épidémiologie par exemple, ils permettent de représenter l'évolution d'un patient à travers les différents stades d'une maladie. Nous utilisons pour l'analyse de ces données le modèle semi-paramétrique de Cox.

Nous utiliserons comme indicateur pour l'interprétation des résultats le hazard ratio (HR). Ce hazard ratio permet de prendre en compte la différence de risques évolutifs entre les deux populations d'intérêt dans l'hypothèse où leur évolution respecte l'hypothèse des risques proportionnels dans le modèle semi paramétrique de cox. Ceci est relativement aisé à comprendre lorsque l'on s'intéresse à deux groupes de patients définis selon des caractéristiques initiales. Dans le cas d'une variable dépendante du temps observée en cours d'évolution, le rapport de risque donne une idée de l'importance de l'effet lié à la survenue de cet événement en cours d'évolution. Par contre il est difficile dans un tel modèle de vérifier l'hypothèse des risques proportionnels. Les tests statistiques ont été effectués en utilisant un seuil de significativité bilatéral de 0,05 avec un intervalle de confiance à 95% (risque d'erreur à 5%).

En présence de résultat présentant une significativité définie par une valeur inférieure à 0,15 (risque d'erreur à 5%), cette caractéristique peut être introduite dans une analyse multiparamétrique.

Les données ont été analysées avec le logiciel SASstudio version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

### III) Résultats :

#### Analyse descriptive de la population :

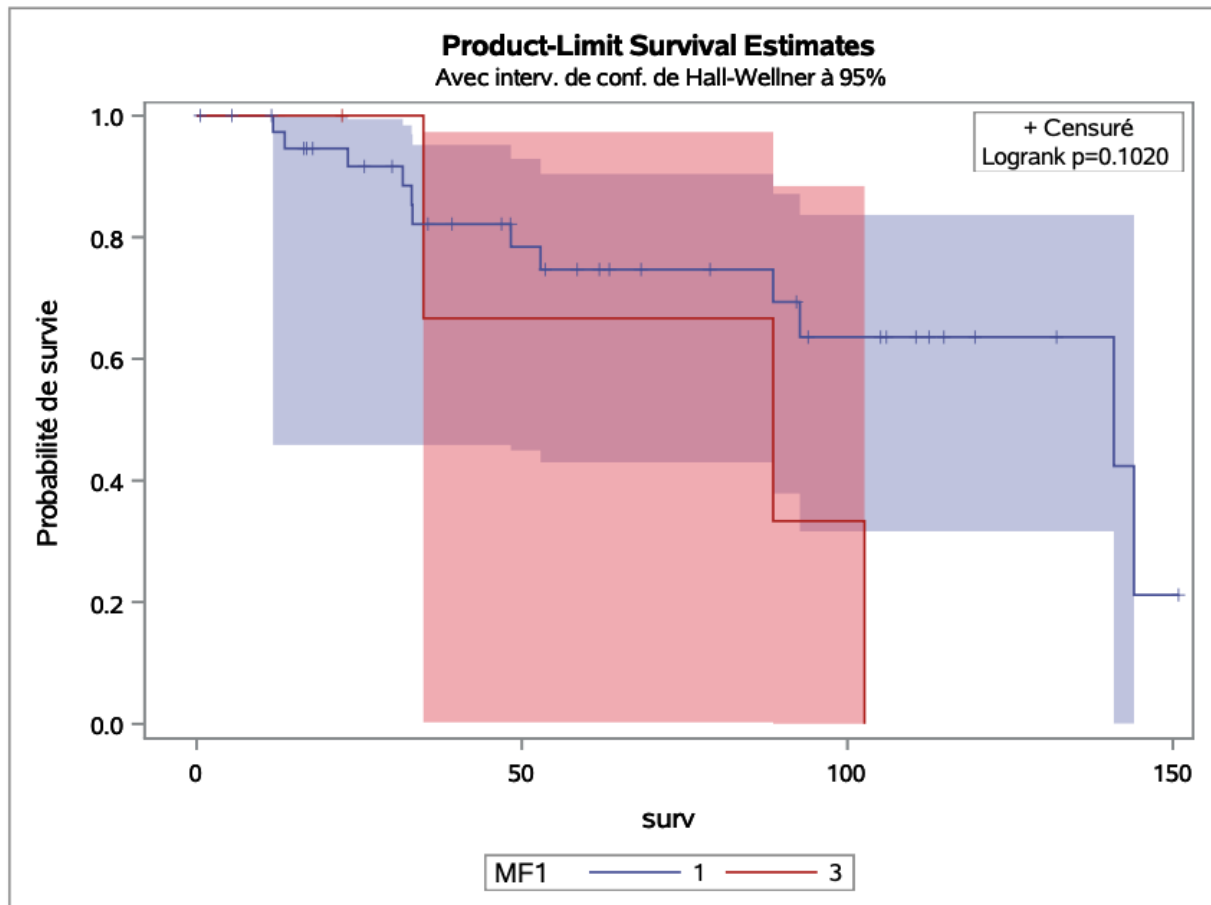
Caractéristiques	Patients (n=44)
<b>Age, médiane (IQR), années</b>	66 (61-71)
• >65	24 (55)
• <65	20 (45)
<b>Hémoglobine, médiane (IQR), g/dl</b>	9 (9-10)
• >11.5	1 (3)
• 10-11.5	1 (3)
• <10	34 (94)
<b>Plaquettes, mediane (IQR) x10<sup>9</sup>/L</b>	248 (173-379)
• >100	1(4)
• <100	23 (96)
<b>β2microglobuline sérique, médiane (IQR), mg/L</b>	3.38 (2.6-5.3)
• >3	13 (59)
• <3	9 (41)
<b>Pic IgM sérique, moyenne g/L</b>	31 (20-42)
<b>IPSSWM</b>	
• <i>Haut</i>	10(45)
• <i>Faible ou intermédiaire</i>	12 (55)
<b>Réponse</b>	
• <i>CR, VGPR, PR</i>	20 (45)
• <i>MR</i>	22 (50)
<b>Envahissement médullaire</b>	
• <i>Majeur</i>	23 (52)
• <i>Modéré ou mineur</i>	21 (48)
<b>Myélofibrose</b>	
• <i>Stade 3</i>	4 (9)
• <i>Stade 1,2</i>	25 (57)
• <i>Stade 0</i>	15 (34)
<b>Traitement</b>	
• <i>Trt 1</i>	7 (16)
• <i>Trt 2</i>	1 (2)
• <i>Trt 3</i>	1 (2)
• <i>Trt 4</i>	35 (80)
<b>Ligne thérapeutique</b>	
• <i>1<sup>ère</sup></i>	34 (78)
• <i>2<sup>ème</sup></i>	8 (18)
• <i>3<sup>ème</sup></i>	1 (2)
• <i>4<sup>ème</sup></i>	1 (2)
<b>Statut mutationnel MYD88</b>	
• <i>MYD88 positif</i>	24 (89)
• <i>MYD88 négatif</i>	3 (11)
<b>Statut mutationnel CXCR4</b>	
• <i>CXCR4 positif</i>	2 (33)
• <i>CXCR4 négatif</i>	4 (77)

### **Tableau 1 : Analyse descriptive de la population.**

*IQR = rang interquantile. Envahissement médullaire mineur <30%, modéré 30 à 50%, majeur >50%. IPSSWM = score IPSS simplifié. Trt= traitement, Trt 1= Chimiothérapie, Trt 2 = Rituximab seul, Trt 3 = Ibrutinib seul, Trt 4= Rituximab + Chimiothérapie,*

Notre étude a été réalisée sur une cohorte de 44 patients symptomatiques et nécessitant une ligne thérapeutique (âge médian, 66 ans ; rang 61-71). Les principales caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1. Le score IPSSWM divise la population en risque faible, intermédiaire et haut. La médiane de suivi était de 57 mois (rang 31- 92). Nous avons observé 14 décès au sein de la cohorte.

### **Procédures de survie univarié :**

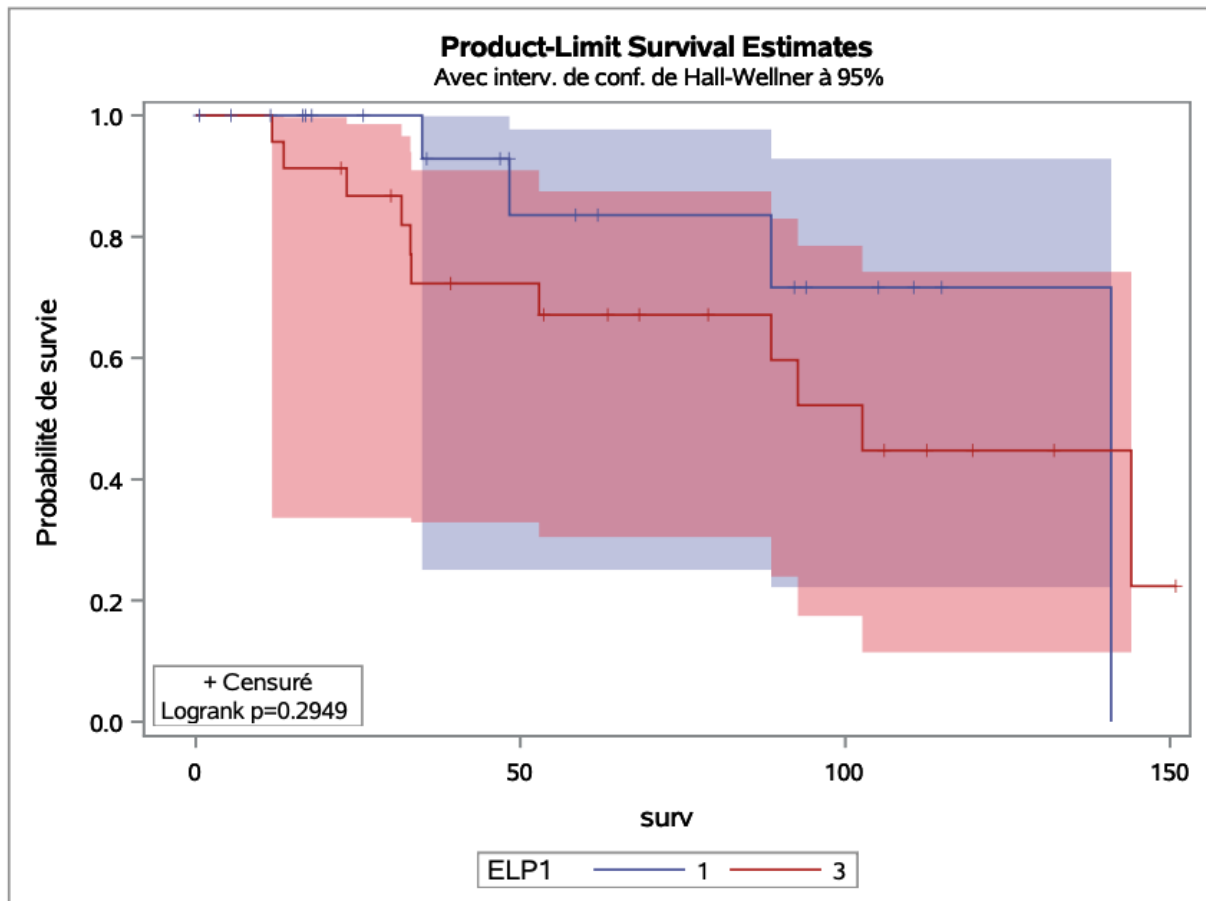


**Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan Meier selon la myélofibrose prétraitement.**

*En ordonnée le taux de survie allant de 0 à 1. En abscisse la survie en mois. La myélofibrose est gradée selon les critères de gradation semi-quantitative de la myélofibrose (MF0 fibres de réticuline linéaires sans intersection (correspond à une moelle normale), MF1 réseau ténu de réticuline avec nombreuses intersections, spécialement dans les régions péri-vasculaires, MF2 augmentation diffuse et dense de la trame de réticuline, avec très nombreuses intersections, parfois des faisceaux focalisés de fibres épaisses correspondant à du collagène,*

et/ou une ostéosclérose focale, MF3 augmentation dense et diffuse de la trame de réticuline avec très nombreuses intersections et de gros faisceaux de fibres collagènes, habituellement associés à une ostéosclérose). La courbe bleue représente la population avec myélofibrose grade 0, 1 ou 2, la courbe rouge la population avec myélofibrose grade 3.

La survie n'est pas modifiée entre les patients présentant une myélofibrose de grade 0, 1, 2 et les patients présentant une myélofibrose de grade 3 ( $p= 0.1$ ).



**Figure 3 : Courbe de survie de Kaplan Meier selon l'envahissement lymphoplasmocytaire initial.**

Envahissement lympho-plasmocytaire mineur <25%, modéré 25 à 50%, majeur >50%. En ordonnée le taux de survie allant de 0 à 1. En abscisse la survie en mois. La courbe bleue représente la population avec un envahissement faible ou modéré, la courbe rouge la population avec un envahissement lymphoplasmocytaire majeur.

La survie n'est pas modifiée entre les patients présentant un envahissement mineur ou modéré et les patients présentant un envahissement majeur ( $p= 0.29$ ).

**Résultats de l'analyse univariée de la réponse de la BOM codée en variable dépendante du temps :**



Le résultat en variables dépendantes du temps évaluant l'impact de la réponse de la BOM sur la survie globale, basée sur la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM, met en évidence une influence favorable sur la survie en cas de régression de l'envahissement lympho-plasmocytaire en post traitement en comparaison aux patients ne présentant pas cette décroissance. Cette différence n'est pas significative à 5% de risque mais montre une tendance avec HR= 2, IC95% (0,281-8,685), P=0.09.

Le résultat de l'analyse en variables dépendantes du temps évaluant l'impact de la réponse de la BOM sur la survie globale, basée sur la décroissance de la myélofibrose entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM, met en évidence une influence défavorable sur la survie en cas de régression de leur myélofibrose en post traitement en comparaison aux patients ne présentant pas cette décroissance. Cette différence est à la limite de la significativité à 5% de risque et montre une tendance avec HR 2.60= IC95% (0.838-7,522), p=0.054.

**Résultats de l'analyse de la réponse basée sur le pic d'IgM codée en variable dépendante du temps :**

Le résultat de l'analyse en variables dépendantes du temps évaluant l'impact de la réponse du pic d'IgM sur la survie globale, basée sur l'obtention d'une RP ou RM en post traitement au cours du suivi, n'a pas mis en évidence de différence entre les patients ayant atteint une RM ou RP et les autres patients. Cette différence n'est pas significative à 5% de risque d'erreur avec HR=0.61 IC95% (0.209-1.808), p=0.26.

**Résultats de l'analyse multivariée de la réponse de la BOM (myélofibrose et envahissement lympho-plasmocytaire) codée en variable dépendante du temps :**

Le résultat de l'analyse multivariée en variables dépendantes du temps évaluant l'impact sur la survie globale de la réponse de la BOM, basée sur la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM et l'absence de décroissance de la myélofibrose entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM, met en évidence une influence défavorable de ces 2 paramètres sur la survie. Ces différences sont significatives à 5% de risque en multivariée avec HR= 3,20, IC95% (1.078-9.251), P=0.03 et HR= 3.158, IC95% (1.078-9.251), p=0.03 respectivement.

**IV) Discussion :**

Notre étude avait pour objectif la mise au point, pour la première fois, d'un protocole statistique en processus de comptage avec une analyse en variables dépendantes du temps évaluant la réponse médullaire dans le temps, chez patients atteints de MW. La réponse en post traitement chez des patients porteurs de MW est une variable associée à une dimension temporelle. Cette réponse s'inscrit donc au même titre que la réponse basée sur les critères internationaux (cf annexe tableau2) dans une temporalité et doit être étudiée en tant que variable dépendante du temps. Le modèle statistique en variable dépendant du temps est un modèle complexe permettant, comme expliqué dans la partie matériel et méthode, de prendre en compte la temporalité dans la mesure des variables dépendantes du temps soit : la répétition de mesures dans le temps et la disparité de temps séparant les différentes mesures chez les patients. Il paraît parfaitement adapté à notre étude ayant pour objectif à la phase initiale d'étudier l'impact dans le temps des réponses obtenues sur des BOM réalisées en pré et post ligne de traitement. Cette réponse a été étudiée au sein des critères de réponse internationaux.

L'objectif était donc d'étudier l'impact de la réponse de la BOM dans le temps sur la survie des patients atteint de MW. Cette réponse médullaire pourrait avoir un impact plus pertinent que les critères de réponse internationaux (essentiellement basés sur le pic d'IgM) sur la survie de ces patients ou encore permettre en association avec ceux-ci d'avoir un impact pronostic.

La réalisation de cette étude se base sur différentes hypothèses explicatives s'appuyant sur plusieurs études. Tout d'abord l'étude de Stéphanie Guidez (Guidez et al, 2019) avait mis en évidence l'absence d'impact pronostic sur la survie globale de la réponse sur le pic qu'elle soit VGPR, PR ou MR et du temps d'obtention de la réponse. A l'opposé, le temps avant progression des patients et le temps avant introduction d'une 2<sup>ème</sup> ligne de traitement avaient un impact sur la survie globale. Il semble donc très intéressant d'évaluer la réponse sur la biopsie ostéo médullaire des patients porteurs d'une MW et son impact pronostic.

L'intérêt de cette étude est confirmé par d'autres articles. En effet l'étude de Owen RG (Owen RG, et al, 2012) mettant en évidence une discordance entre les résultats post traitement de patients porteurs de MW sur le pic d'IgM (critères de réponse internationaux) et les résultats observés sur les BOM à 6 mois. Cette discordance amène à se questionner sur l'apport des réponses évaluées sur BOM et leurs impact pronostic. De même l'étude de R. García-Sanz (R. García-Sanz et al, 2011) avait mis en évidence l'impact de l'envahissement lymphoplasmocytaire en cytométrie de flux lors de réévaluation post traitement et leur impact pronostic. Une étude récente de Damien Roos-Weil (Damien Roos-Weil, 2020) montre l'impact de 2 sous types de méthylation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) dans la MW. Ces

différents sous types de méthylation et les sous populations cellulaires de la MW qu'elles touchent, semble impacter la présentation clinique, cytologique, cytogénétique et moléculaire des MW. Cet article engage à raisonner en termes de sous-groupe de MW. Le contingent lymphocytaire ou plasmocytaire semble donc important à prendre en compte et peut être évalué sur les BOM.

Concernant les résultats de l'étude, plusieurs procédures statistiques ont été réalisées. Tout d'abord une étude descriptive de la population montrant un échantillon de population assez proche de ceux observés dans d'autres études concernant l'âge, le sexe, les réponses sur le pic et le score IPSS simplifié. Nous avons réalisé des analyses univariées par des estimations de survie selon la méthode de Kaplan Meier et une comparaison de celles-ci par la méthode du Logrank le cas échéant portant sur la survie globale en termes d'envahissement lympho-plasmocytaire avant traitement, la survie globale selon le stade de myélofibrose initiale. Ces différentes procédures ont mis en évidence l'absence de lien entre l'envahissement lympho-plasmocytaire avant traitement et la survie globale ( $p=0,26$ ), de même que le stade de la myélofibrose au diagnostic ( $p=0,1$ ). Dans nos différentes analyses en variable dépendantes du temps nous avons tout d'abord étudié la réponse en post traitement dans le temps, basée sur les critères de réponse internationaux. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés par Stéphanie Guidez dans son étude (Stéphanie Guidez et al, 2019) et ne sont pas significatifs  $HR=0.61$  IC95% (0.209-1.808),  $p=0.26$ .

Concernant les résultats portant sur la survie globale des patients selon la réponse dans le temps de la BOM, ils ont permis de mettre en évidence une tendance à une survie augmentée chez les patients présentant une décroissance de leur envahissement lympho-plasmocytaire sur les BOM de réévaluation post traitement mais ce résultat n'était pas significatif  $HR= 2$ , IC95% (0,281-8,685),  $P=0.09$ .

Les résultats concernant l'évolution de la myélofibrose entre les BOM pré et post traitement, sont en faveur d'une tendance franche à une survie diminuée en cas de régression de la myélofibrose  $HR 2.60=$  IC95% (0.838-7,522),  $p=0.054$ .

Les résultats portant sur l'impact de la réponse sur la BOM en termes de survie globale en analyse multivariée ont permis de mettre en évidence une nette significativité tant sur l'impact de la décroissance de la myélofibrose diminuant la survie globale que sur la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire avec respectivement  $HR= 2$ , IC95% (0,281-8,685),  $P=0.09$  ;  $HR 2.60=$  IC95% (0.838-7,522),  $p=0.054$ .

De nombreuses critiques sont à apporter quant à ces résultats. En effet, cette étude est préliminaire et nécessiterai un effectif plus important (n=44). Cependant la MW est une maladie rare et cette cohorte est donc déjà conséquente. De plus aucune étude n'a présenté ces résultats à ce jour et bien que recommandée dans l'évaluation de la maladie (Owen RG et al, 2013), la réalisation de BOM post-thérapeutique est réalisé par très peu d'équipe. L'obtention de résultats significatifs ( $p < 0.05$ ) en analyse multivariée concernant la réponse sur les BOM pré et post traitement sont largement encourageants. De plus, ces résultats sont significatifs à la fois sur la réponse liée à l'envahissement lympho-plasmocytaire mais aussi sur la réponse liée à la myélofibrose. Ces résultats confirment donc l'intérêt de l'évaluation de la réponse sur les biopsies ostéo-médullaire dans la MW. Par ailleurs, les codages concernant l'envahissement lympho-plasmocytaire sur la biopsie ostéo-médullaire manquent de précision. Nous sommes en attente des relectures de ces différentes BOM ce qui nous permettra de définir une réponse bien plus précise. Il nous sera en plus possible d'étudier les contingents cellulaires au sein de l'envahissement avec notamment le contingent plasmocytaire (CD38+, CD 138+) qui semble avoir une importance considérable dans cette pathologie et son pronostic. La relecture des biopsies ostéo-médullaire va donc permettre d'apporter de nombreuses précisions et informations qui permettront d'améliorer la qualité de nos résultats. Enfin, le délai de réalisation de la BOM reste un biais majeur car les survenus de réponse peuvent être tardives et il est possible que certaine BOM soient réalisées trop précocement pour obtenir une réponse. En effet, il est aisé de réaliser un monitoring selon les critères de réponse internationaux et de rechercher la réponse optimale. Cela est nettement plus complexe dans l'évaluation médullaire du fait de la nature invasive de ce geste ne permettant pas de le répéter de manière itérative.

Il est assez aisé de comprendre que la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire impact de manière positive la survie et cela s'accorde bien avec l'impact défavorable en termes de survie globale de la progression de la maladie sur les critères de réponses internationaux. Les résultats portant sur la réponse médullaire en termes de myélofibrose sont plus compliqués à interpréter. En effet cette tendance à une diminution de la survie si la myélofibrose régresse nous fait nous questionner sur l'impact du microenvironnement dans la MW et le développement du clone. Cela nous pousse à approfondir ces résultats.

Concernant les critères de réponse internationaux, nous n'avons pour le moment pris en compte que les RM, RP, VGPR. Nous prendrons en compte dans un second temps les maladies en progression qui pourront, là encore, améliorer la qualité de la modélisation de notre étude mais cela n'aura probablement pas de conséquence en pratique.

Cette étude confirme notre hypothèse de l'impact de la réponse sur la biopsie ostéo-médullaire chez des patients porteur de MW avant et après traitement. Ces réponses pourraient être un facteur pronostic en soit où préciser la réponse basée sur les critères internationaux. La relecture des BOM nous apportera des précisions sur l'envahissement lympho-plasmocytaire, les contingents cellulaires au sein de l'envahissement, principalement le contingent plasmocytaire et nous permettra d'améliorer la qualité de nos résultats. Il est probable que les résultats définitifs encouragent à une modification des pratiques et à la réalisation d'une réévaluation médullaire chez tous les patients porteurs de MW.

## V) Conclusion :

La réponse basée sur les biopsies ostéo-médullaire chez des patients porteurs de MW apporte une valeur pronostique significative en termes de survie globale. Ces réponses pourraient améliorer la valeur pronostique des critères de réponse de la MW et améliorer la prise en charge des patients. Cette étude tend à montrer qu'une réévaluation de la BOM à 6 mois chez les patients porteurs de MW apportera des informations pronostiques importantes et suggère que le compartiment médullaire de la maladie peut fournir une information pronostic utile selon des modalités de réalisation systématique qui nécessite d'autres études.

## **Bibliographie :**

Casulo C, Byrtek M, Dawson KL et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *JCO*. 2015. 10.1200/JCO.2014.59.7534

Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A. Waldenstrom's macroglobulinemia. *Best Pract Res ClinHaematol* 2005;18:747–765.

García-Sanz R, E.M. Ocio, D. del Carpio, A. Caballero, R.J.P. Magalhães, J. Alonso, L. López-Anglada, T. Villaescusa, N. Puig, J.M. Hernández, J. Fernández-Calvo, A. Aguilar, A. Martín, R. López, B. Paiva, A. Orfao, B. Vidriales, J.F. San-Miguel. Post-Treatment Bone Marrow Residual Disease > 5% by Flow Cytometry Is Highly Predictive of Short Progression-Free and Overall Survival in Patients With Waldenström's Macroglobulinemia, *CLML*, 2011, 168-171/10.3816/n.040

Guidez Stephanie, Julien Labreuche, Elodie Drumez, Loic Ysebaert, Jana Bakala, Caroline Delette, Benedicte Hivert, Caroline Protin, Herve Declercq, Melanie Verlay, JeanPierre Marolleau, Alain Duhamel and Pierre Morel on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO) CLL group. Onsets of progression and second treatment determine survival of patients with symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia. 2019, *Bloodadvance*. 10.1182/2018021287.

Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637–46.

Hunter ZR, Xu L, Yang G et al. Transcriptome Sequencing Reveals a Profile That Corresponds to Genomic Variants in Waldenström Macroglobulinemia. 2016. *Blood*. 10.1182/blood-2016-03-708263

Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al: Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk- Adapted Therapy (mSMART) guidelines 2016. *JAMA Oncol* 3:1257-1265, 2017

Kastritis E, Kyrtsolis MC, Morel P, et al. Competing risk survival analysis in patients with symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the impact of disease unrelated mortality and of rituximab-based primary therapy. 2015, *Haematologica*;100(11):e446-e449

Kastritis E, Morel P, Duhamel A, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia ,2019. *Leukemia*. doi:10.1038/s41375-019-0431-y.

Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.

Meletios A. Dimopoulos and Efstathios Kastritis, how I treat Waldenström macroglobulinemia, 2019, *Blood*, 134(23):2022-2035

Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113(April (18)):4163–70.

Nguyen-Khac F et al (2013) Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 98(4):649–654

Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003;30(2):110-115.

Owen Roger G, Robert A. Kyle, Marvin J. Stone, Andy C. Rawstron, Veronique Leblond, Giampaolo Merlini, Ramon Garcia-Sanz, Enrique M. Ocio, Enrica Morra, Pierre Morel, Kenneth C. Anderson, Christopher J. Patterson, Nikhil C. Munshi, Alessandra Tedeschi, Douglas E. Joshua, Efstathios Kastritis, Evangelos Terpos, Irene M. Ghobrial, Xavier Leleu, Morie A. Gertz, Stephen M. Ansell, William G. Morice, Eva Kimby and Steven, P. Treon, Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop, 2013, *British Journal of Haematology*, 2013, 160(2):171-176

Paiva B, Montes MC, Garcia-Sanz R, et al. Multiparameter flow cytometry for the identification of the Waldenström's clone in IgM- MGUS and Waldenström's Macroglobulinemia: new criteria for differential diagnosis and risk stratification. *Leukemia.* 2014;28(1):166-173.

Roos-Weil Damien, Brian Giacomelli , Marine Armand , Véronique Della Valle ,Hussein Ghamlouch , Camille Decaudin , Marlen Metzner , Junyan Lu ,Magali Le Garff-Tavernier, Veronique Leblond ,Paresh Vyas , Thorsten Zenz , Florence Nguyen-Khac , Olivier Bernard , Christopher Oakes. Identification of two DNA methylation subtypes of Waldenström's macroglobulinemia with plasma and memory B cell features, *blood*, 2020, doi.org/10.1182/blood.2020005081

Ruth M. de Tute, Andy C. Rawstron, Roger G. Owen, Immunoglobulin M Concentration in Waldenström Macroglobulinemia: Correlation With Bone Marrow B Cells and Plasma Cells, *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2013, 10.1016/2013.02.018

Seongseok Yun, MD PhD, Ariel Johnson, BS, Onyemaechi Okolo, MD, Stacy J. Arnold, MD, Ali McBride, PharmD MS, Ling Zhang, MD, Rachid C. Baz, MD, and Faiz Anwer, MD *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17(5): 252–262.

Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(6):443-459.

Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006;17(3):488-494.

Treon, S.P., Yang, G., Hanzis, C., Ioakimidis, L., Verselis, S.J., Fox, E.A., Xu, L., Hunter, Z.R., Tseng, H., Manning, R.J., Patterson, C.J., Sheehy, P. & Turnbull, B. Attainment of complete/very good partial response following rituximab-based therapy is an important determinant to progression-free survival, and is impacted by polymorphisms in FCGR3A in Waldenstrom macroglobulinaemia. 2011. *British Journal of Haematology*, 154, 223–228.

Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012; 367(9):826–833.

Wang H, Chen Y, Li F, et al. Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: A large population-based study. *Cancer* 2012; 118:3793–3800.

WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th ed. Geneva: WHO Press; 2017

Zachary R. Hunter, Guang Yang, Lian Xu, Xia Liu, Jorge J. Castillo, and Steven P. Treon Genomics, Signaling, and Treatment of Waldenström Macroglobulinemia. 2017. *J Clin Oncol* 35:994-1001.



## **Annexe :**

Tableau 2 :

<b>Catégories de réponse</b>	<b>Définitions</b>
<b>Réponse complète (CR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Absence d'IgM monoclonale sérique en immunofixation</li><li>- Taux sérique d'IgM normal</li><li>- Résolution complète de la maladie extramédullaire*</li><li>- Morphologie normale de la BOM**</li></ul>
<b>Très bonne réponse partielle (VGPR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- IgM sérique détectable à &gt; ou = à 90% de réduction du taux d'IgM sérique initial</li><li>- Résolution complète de la maladie extramédullaire* présente à la base</li><li>- Absence de nouveau signe ou de symptôme en faveur d'une maladie active</li></ul>
<b>Réponse partielle (PR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- IgM sérique détectable à &gt; ou = à 50% de réduction mais &lt;90% de réduction du taux d'IgM sérique initial</li><li>- Réduction de la maladie extramédullaire* présente à la base</li><li>- Absence de nouveau signe ou de symptôme en faveur d'une maladie active</li></ul>
<b>Réponse mineure (MR)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- IgM sérique détectable à &gt; ou = à 25% de réduction mais &lt;50% de réduction du taux d'IgM sérique initial</li><li>- Absence de nouveau signe ou de symptôme en faveur d'une maladie active</li></ul>
<b>Maladie stable (SD)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- IgM sérique détectable à &lt; de 25% de réduction mais &lt;25% d'augmentation du taux d'IgM sérique initial</li><li>- Pas de progression de la maladie extramédullaire* présente à la base</li></ul>
<b>Maladie progressive (PD)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- IgM sérique détectable à &gt; ou = 25% d'augmentation du taux sérique initial.</li><li>- Progression de symptômes cliniques attribuables à la maladie</li></ul>

**Tableau 2 : Critères de réponse internationaux de la MW :**

\*maladie extramedullaire: hépatosplénomégalie, adénopathie, \*\*BOM : biopsie ostéomédullaire.

Tableau descriptif des critères de réponse internationaux validés dans la MW dans le 6<sup>ème</sup> Workshop avec dans la première colonne les différentes catégories de réponse et dans la 2<sup>ème</sup> colonne les définitions correspondant à ces différentes catégories de réponse. Production personnel issue de (Roger G et al, 2013).

## RESUME :

### **INTRODUCTION :**

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une hémopathie maligne, définie comme une hémopathie lymphoïde, caractérisée par une prolifération monoclonale lympho-plasmocytaire associée à la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale M (IgM). Le pronostic de cette maladie est actuellement basé sur les scores IPSS (international prognostic staging system) et IPSS révisé chez les patients nécessitant une ligne thérapeutique. Des études récentes ont mis en évidence que ni le type de réponse basé sur les critères internationaux, ni le temps d'obtention de cette réponse, ni le temps avant rechute de la maladie n'influencent la survie. De plus, des discordances entre les réponses sur les biopsies ostéo-médullaires (BOM) et les réponses sur le pic d'IgM ont été décrites.

Nous nous proposons dans cette étude, d'étudier l'apport pronostic, en termes de survie globale de la réponse sur des biopsies ostéo-médullaires réalisées avant et après traitement d'intérêt chez des patients atteints de MW.

### **MATERIEL ET METHODE :**

Nous avons réalisé une étude bi-centrique sur une cohorte de 44 patients (du centre hospitalier de Lens et du centre hospitalier universitaire d'Amiens). Les patients devaient avoir été diagnostiqués d'une MW et nécessiter une ligne thérapeutique. Ils devaient aussi avoir bénéficié d'une BOM pré-thérapeutique et d'une BOM post-thérapeutique réalisée entre 6 mois et 1 an post traitement. Des critères de réponse dans le temps ont été secondairement définis sur l'envahissement lympho-plasmocytaire et la myélofibrose.

Un protocole statistique en processus de comptage a été réalisé afin d'interpréter la réponse comme une variable dépendante du temps. Les résultats sont interprétés avec un seuil de significativité à 5%,  $p=0,05$  et en hazard ratio (HR).

### **RESULTATS :**

L'analyse des données structurées selon un processus de comptage permet d'évaluer l'impact de la réponse au niveau de la BOM, réalisée pendant le suivi évolutif afin d'évaluer la réponse sur la survie globale. Cette évaluation de la réponse est basée sur la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM. Notre étude met en évidence une influence non significative de l'absence de réponse médullaire sur la survie après l'initiation du traitement, HR= 2, IC95% (0,281-8,685),  $P=0.09$ .

Concernant l'impact de la réponse de la BOM sur la survie globale, basée sur la décroissance de la myélofibrose entre la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>ème</sup> BOM, la survie est diminuée chez les patients présentant une régression de leur myélofibrose en post traitement comparativement aux patients ne présentant pas cette décroissance. Cette différence n'est pas significative à 5% de risque mais montre une tendance avec HR 2.60= IC95% (0.838-7,522),  $p=0.054$ .

En analyse multivariée, les résultats portant sur la survie globale selon la décroissance de l'envahissement lympho-plasmocytaire et la décroissance de la myélofibrose sont significatifs à 5% de risque avec respectivement HR= 3,20, IC95% (1.078-9.251),  $P=0.03$  et HR= 3.158, IC95% (1.078-9.251),  $p=0.03$ .

### **CONCLUSION :**

La réponse basée sur les biopsies ostéo-médullaires chez des patients porteurs de MW apporte une valeur pronostique significative en termes de survie globale post thérapeutique. La prise en compte de ces réponses pourrait améliorer la valeur pronostique des critères de réponse de la MW et améliorer la prise en charge des patients. Cette étude tend à montrer qu'une réévaluation de la BOM à 6 mois chez les patients porteurs de MW apporterait des informations pronostiques importantes et devrait probablement être réalisée systématiquement.

**Mots clés :** Macroglobulinémie de Waldenström, Biopsie ostéo-médullaire, pronostic, survie globale, critère réponse internationaux.

## **ABSTRACT :**

### **INTRODUCTION:**

Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) is a malignant hemopathy, defined as a lymphoid hemopathy, characterized by a lympho-plasmocytic monoclonal proliferation associated with the secretion of monoclonal immunoglobulin M (IgM). The prognosis for this disease is currently based on the IPSS (international prognosis staging system) and revised IPSS scores in patients requiring a therapeutic line. Recent studies have shown that neither the type of response based on international criteria, the time it takes to get this response, nor the time to relapse of the disease influences survival. In addition, discrepancies between the responses on osteo-medullary biopsies (BOM) and the responses on the IGM peak have been described.

In this study, we propose to study the prognostic contribution in terms of overall survival of the response on osteo-medullary biopsies performed before and after treatment of interest in patients with WM.

### **MATERIAL AND METHOD :**

We carried out a bicentric study on a cohort of 44 patients (between the hospital center of Lens and the university hospital center of Amiens). Patients must have been diagnosed with WM and require a treatment line. They must also have had a pre-therapeutic BOM and a post-therapeutic BOM performed within 6 months to 1 year after treatment. Secondary response criteria have been defined for lymphoplasmacytic invasion and myelofibrosis.

A statistical protocol in the counting process was carried out in order to interpret the response as a time-dependent variable. The results are interpreted with a significance threshold of 5%,  $p = 0.05$  and a random ratio (HR).

### **RESULTS:**

The analysis of data structured according to a counting process makes it possible to assess the impact of the response at the BOM level, carried out during evolutionary monitoring to assess the response on overall survival. This evaluation of the response is based on the decrease in the lymphoplasmacytic invasion between the 1st and 2nd BOM. Our study shows a non-significant influence of the absence of a spinal response on survival after initiation of treatment. HR = 2, 95% CI (0.281-8.685),  $P = 0.09$ .

The result in the counting process evaluating the impact of the BOM response on overall survival and based on the decrease in myelofibrosis between the 1st and 2nd BOM highlights decreased survival in patients with regression of their myelofibrosis in post treatment compared to patients not showing this decrease. This difference is not significant at 5% risk but shows a trend with HR 2.60 = 95% CI (0.838-7.522),  $p = 0.054$ .

In multivariate analysis, the results relating to overall survival according to the decrease in lymphoplasmocytic invasion and the decrease in myelofibrosis are significant at 5% risk with HR = 3.20, 95% CI (1.078-9.251),  $P = 0.03$ . and HR = 3.158, 95% CI (1.078-9.251),  $p = 0.03$ .

### **CONCLUSION:**

The response based on bone marrow biopsies in patients with WM provides significant prognostic value in terms of overall post-therapeutic survival. Taking these responses into account could improve the prognostic value of the WM response criteria and improve patient management. This study suggests that a re-evaluation of BOM at 6 months in patients with WM will provide important prognostic information and should probably be carried out systematically.

**Key words:** Waldenström macroglobulinemia, Osteomedullary biopsy, prognosis, overall survival, international response criteria.