



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LA MALADIE DE WALDENSTRÖM A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur IMANE BERGUI
Née le 18/06/1985 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : **BIOLOGIE MEDICALE**

Sous la direction de :
Professeur **AMRANI HASSANI MONCEF**

Session Juin 2016

SOMMAIRE

Introduction	4
Observation	6
Discussion	8
Epidémiologie	13
Biologie :	15
1. Origine de la cellule tumorale	16
2. Anomalies moléculaires et géniques	20
3. Anomalies moléculaires et géniques	22
Diagnostic :	27
1. Le continuum IgM MGUS et MW	28
2. Le diagnostic de MW	29
Manifestations cliniques :	32
1. Manifestations liées à l'infiltration tumorale	33
2. Manifestations liées aux propriétés physico-chimiques de l'IgM	33
2.1. Syndrome d'hyperviscosité	33
2.2. Cryoglobuline de type I	34
2.3. Interaction protéine/protéine	34
2.4. Dépôts tissulaires	35
3. Manifestations liées aux propriétés antigéniques de l'IgM	36
3.1. Activité dirigée contre les déterminants antigéniques du nerf périphérique	36
3.2. Cryoglobuline de type II	37
3.3. Activité agglutinines froid	37

Maladie de Waldenström asymptomatique et critères pour initier un traitement....	38
Diagnostic différentiel.....	39
Traitement de la maladie de Waldenström	41
Échanges plasmatiques	41
Alkylants.....	41
Analogues des purines.....	42
Bortézomib.....	43
Anticorps monoclonaux	43
Autogreffe et allogreffe	45
Nouvelles drogues	46
Stratégies thérapeutiques.....	46
Critères de réponse au traitement.....	49
Le pronostic	50
Conclusion	51
Résumé.....	52
Abstract	53
Références	54

Remerciements:

Respects et reconnaissances à tous mes maîtres qui m'ont indiqué le sentier de la science et m'ont appris et transmis leur savoir. Que Dieu les assiste et les récompense amplement pour leurs efforts. J'espère être à la hauteur de leurs attentes.

Mes sincères remerciements à tout le personnel du laboratoire de l'hôpital CHU Hassan Fès , de l'Hôpital Européen George Pompidou, de l'hôpital Lariboisière et celui du laboratoire de l'hôpital militaire My Ismail de Meknès.

INTRODUCTION

+La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM.

La MW fut décrite en 1944 par Jan Waldenström qui rapportait deux patients avec épistaxis, anémie, adénopathies, fibropénie et hypergammaglobulinémie [1]. La caractérisation des différentes classes d'immunoglobulines et le concept d'immunoglobuline monoclonale permirent ultérieurement son individualisation. La MW est considérée comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) dans la classification de l'OMS [2].

La plupart des cas de LPL sont des MW, moins de 5 % des cas sont associés à une immunoglobuline monoclonale de type IgG, IgA ou sont non sécrétants. La médiane d'âge est de 68 ans. Une estimation exacte de la prévalence de la MW est difficile, car les critères diagnostiques sont longtemps restés mal définis, et également en raison de l'existence de formes asymptomatiques. La présentation clinique est protéiforme en raison des propriétés physicochimiques ou de l'activité anticorps de l'IgM monoclonale.

Cette hémopathie est actuellement incurable en dehors des allogreffes et le but du traitement est d'améliorer la durée de vie et la qualité de vie.

Nous rapportons dans ce travail un cas de Maladie de Waldenström diagnostiqué au laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II-Fès. A travers cette observation, nous discuterons de l'épidémiologie, de différents signes cliniques et biologiques, du traitement et du pronostic de cette maladie.

OBSERVATION

Un homme de 66 ans, était hospitalisé pour des sciatalgies gauche évoluant depuis 3 mois avec céphalées et vertiges.

Le patient a bénéficié d'une TDM lombaire qui a mis en évidence une lésion d'allure suspecte du corps vertébral de L2. Une TDM abdominale et lombaire qui parle de quelques micronodules parenchymateux pulmonaires associés à quelques adénopathies médiastinales.

L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines sériques mettaient en évidence un pic monoclonal IgM à 12,45 g/L, une protéinurie de Bence Jones a montrée la présence de chaînes légères de type KAPPA à l'état de trace et le myélogramme un infiltrat lymphoplasmocytaire médullaire à 28 %.

L'hémogramme est normal.

Les sérologies VHB, VHC et HIV étaient négatives

Le diagnostic de MW était retenu et le patient a bénéficié de 6 cures de RCC, une TDM de contrôle a montrée une nouvelle lésion tissulaire de la L4 étendue dans le canal rachidien avec ostéolyse corporelle associée d'où le passage à la R mini CHOP (4 cures) avec réduction de la dose de la doxo à 35mg/m².

Le patient a présenté 2 mois après sa dernière cure une sciatalgie paralysante avec gonalgie et des lésions érythémateuses sacrées et iliaques et une IRM a montrée un processus tissulaire centrée sur le corps vertébral de L2 s'étendant aux vertèbres sus et sous jacentes en endocanalaire avec compression médullaire en rapport avec son hémopathie ayant bénéficié d'une décompression médullaire.

Le traitement a été poursuivi par 4 cures de RDC.

DISCUSSION

Les gammopathies monoclonales sont fréquentes, touchant environ 1 % de la population générale avant 50 ans et plus de 5 % des sujets de plus de 80 ans. Il s'agit le plus souvent d'une IgG (60 %) puis d'une IgA et plus rarement d'une IgM, dans 15 à 20 % des cas. L'enquête étiologique et la surveillance des patients pendant plusieurs années ont permis d'isoler différents types de gammopathies monoclonales. Un premier type concerne les « gammopathies monoclonales de signification indéterminée » (monoclonal gammopathy of undetermined signification [MGUS] des anglo-saxons), regroupant 60 % des gammopathies et pouvant évoluer ou non vers une hémopathie lymphoïde. Le second type pour 2 à 10 % des cas rassemble les gammopathies monoclonales qui relèvent de pathologies non lymphoïdes ou qui sont satellites d'une pathologie infectieuse, hépatique, auto-immune ou immunodéficiente [3]. Enfin, dans 30 % des cas environ une hémopathie maligne lymphoïde sous-jacente est retrouvée : MW, myélome multiple, lymphomes, leucémie lymphoïde chronique, amylose à chaînes légères (AL), plasmocytome.

La principale hémopathie liée à une IgM monoclonale est la MW. Sa présentation habituelle est hématologique avec la mise en évidence d'un pic monoclonal IgM associé à un infiltrat lymphoplasmocytaire polymorphe et mastocytaire médullaire [4]. Les manifestations extra-médullaires notamment dermatologiques sont plus rares. Trois présentations sont possibles : un infiltrat cutané lymphoplasmocytaire [5] donnant des papulo-nodules violacés, voire de larges placards infiltrés du tronc, les manifestations non spécifiques liées à l'hyperviscosité et à l'activité cryoglobuline de l'IgM [6], et les papulonodules, clairs, punctiformes, par dépôt d'IgM, véritable macroglobulinemia cutis.

Les manifestations cliniques des gammopathies peuvent être spécifiques du type d'immunoglobuline et la connaissance de ces manifestations s'avère utile en

pratique clinique afin d'orienter rapidement la démarche diagnostique. En ce qui concerne les gammopathies IgM, elles sont consécutives à trois mécanismes : le dépôt tissulaire de l'IgM, sa circulation et son activité auto-anticorps :

- les dépôts tissulaires peuvent être cutanés, articulaires, rénaux ou digestifs. La macroglobulinemia cutis fut initialement décrite par Tichenor et al. en 1978 [7]. Elle est constituée de lésions papulonodulaires translucides des faces d'extension des membres correspondant à des dépôts cutanés d'IgM dans les papilles dermiques et autour des follicules pileux, confirmés par l'immunofluorescence directe cutanée (Fig. 2a et b). L'atteinte articulaire est responsable dans 80 % des cas d'une polyarthrite bilatérale et symétrique, prédominant aux épaules et aux poignets, voire aux genoux ou aux métacarpophalangiennes. Un gonflement articulaire peut être noté, sans signe inflammatoire local. Il existe un dépôt d'IgM, le plus souvent synovial, mais aussi dans les tissus péri-articulaires ; le dépôt amyloïde AL à chaînes légères de l'IgM à l'épaule donne le gonflement articulaire du signe classique de l'épaulette [8]. La néphropathie tubulaire par précipitation des IgM ou glomérulaire par dépôt amyloïde peut être à l'origine d'une insuffisance rénale se traduisant cliniquement par un syndrome néphrotique ou à l'extrême par une hypertension artérielle quand le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 25 ml/minute. Le dépôt intra-capillaire d'IgM est un des mécanismes aboutissant à l'insuffisance rénale. Dans l'étude d'Audard et al., le syndrome néphrotique régressait chez trois patients sur sept sous chlorambucil seul, corticoïdes seuls et cyclophosphamide seul respectivement [9]. Le dépôt amyloïde d'IgM au sein de la muqueuse digestive peut être responsable d'une diarrhée chronique de type exsudative ou par malabsorption. Ces symptômes résultent d'une synthèse d'IgM par des lymphoplasmocytes clonaux intra-muqueux aboutissant à un

ralentissement, voire un arrêt du flux lymphatique muqueux à l'origine de lymphangiectasies secondaires. L'aspect endoscopique est celui d'une muqueuse digestive œdématiée par l'importante dilatation des vaisseaux lymphatiques [10]. La circulation de l'IgM monoclonale en quantité excessive peut donner un syndrome d'hyperviscosité. Ce syndrome est lié à l'interaction de l'IgM avec les hématies provoquant leur agglutination ou la diminution de leur déformabilité dans les petits vaisseaux ainsi que le ralentissement du flux sanguin. Cliniquement, il se manifeste par des hémorragies muqueuses et des ecchymoses. Parfois il engendre une véritable hémorragie viscérale comme une hématomèse ou un méléna, une hémorragie méningée ou un accident vasculaire cérébral hémorragique. Les troubles de l'hémostase peuvent s'expliquer, d'une part, par une thrombopathie, les IgM produites en excès entourant les plaquettes limitent leur agrégation et d'autre part, par un déficit acquis en facteur von Willebrand équivalent au déficit congénital de type 2A. Les troubles de la coagulation sont dus à l'interaction de l'IgM avec la fibrine lors de la formation du clou plaquettaire, mais ils demeurent encore partiellement inexpliqués [11]. D'autres manifestations cliniques d'hyperviscosité peuvent se rencontrer comme des céphalées, des vertiges, une baisse de l'acuité auditive, des acouphènes ou des phosphènes. Des signes neurologiques focaux peuvent apparaître tels un nystagmus ou une diplopie et au maximum des troubles de la conscience avec somnolence ou coma [12]. L'hyperviscosité est également à l'origine d'une baisse progressive d'acuité visuelle à œil calme par décollement de rétine exsudatif, hémorragie rétinienne [13] ou dans certains cas l'occlusion d'un vaisseau central rétinien [14] comme c'est le cas dans cette observation. Le risque de voir apparaître de tels symptômes semble élevé chez les patients avec un taux d'IgM supérieur à 50 g/L [15] ;

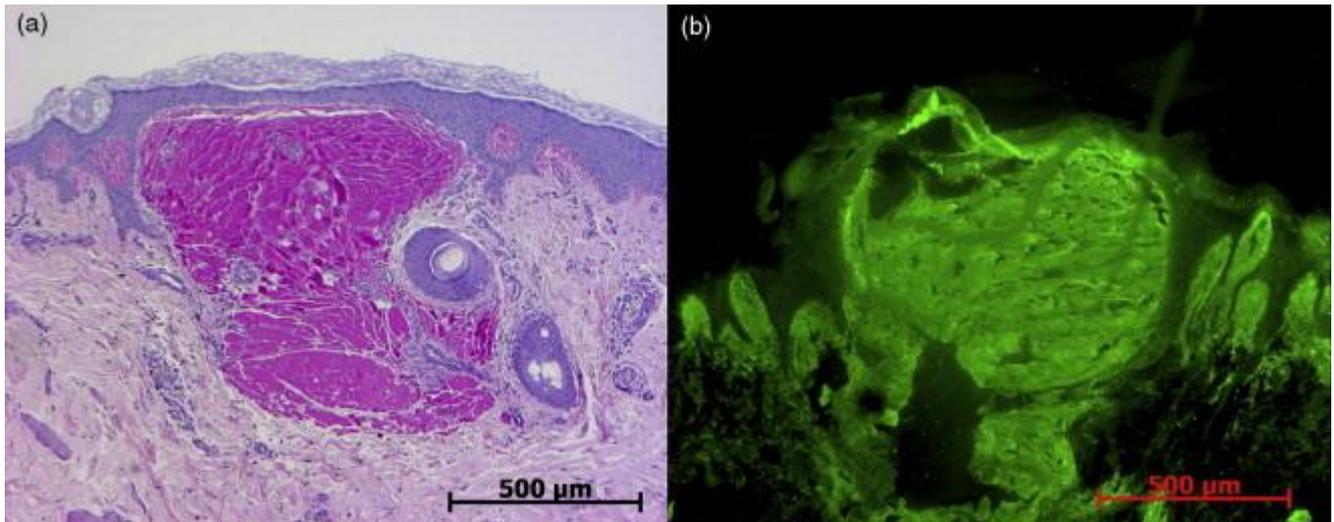


Fig. 1. a. Papule sous épidermique faite d'un dépôt homogène amorphe éosinophile ne prenant pas le rouge congo. b. Papule sous épidermique immunofluorescente pour l'IgM.

Figure options

- L'activité auto-anticorps de l'IgM explique les atteintes neurologiques et les manifestations cutanées. L'atteinte neurologique se manifeste sous la forme d'une polyneuropathie chronique, progressive et symétrique, démyélinisante, sensitive puis sensitivo-motrice. Le mécanisme en est auto-immun dans deux tiers des cas via les anticorps anti-myéline associated glycoprotein (anti-MAG), anti-sulfatide, anti-GM1, et anti-gangliosides [16] ;
- L'activité cryoglobulinémique de type I ou hémagglutinine froide de l'IgM entraîne des lésions ulcérées, voire nécrotiques, maculeuses ou papuleuses, des extrémités, une cyanose distale, un phénomène de Raynaud ou un livedo reticularis. On peut également observer un syndrome anémique plus ou moins prononcé lorsque l'IgM provoque une anémie hémolytique auto-immune par activité hémagglutinine froide. Ces lésions cutanées sont retrouvées aux chutes de température extérieure favorisant la précipitation intra-vasculaire de l'IgM cryoglobuline provoquant l'occlusion des petits vaisseaux [17]. Lorsque l'IgM reconnaît des déterminants antigéniques de la peau comme la membrane basale on peut observer une dermatose bulleuse de type pemphigus [18].

EPIDEMIOLOGIE

La MW représente 1 à 2 % des hémopathies malignes et 6 % des syndromes lymphoprolifératifs B. Cependant son incidence est estimée à 3,4 par million d'habitants chez l'homme et à 1,7 chez la femme [19]. Comme la leucémie lymphoïde chronique, le MW est rare chez les sujets de race jaune et chez les Africains. Cette incidence augmente à 36,4 chez l'homme et à 16,4 chez la femme après 75 ans.

L'étiologie reste inconnue mais l'existence de forme familiale est connue depuis longtemps, 20 % des patients ayant une forme familiale avec d'autres cas de MW ou de syndromes lymphoprolifératifs B dans la famille [20, 21]. De plus, la prévalence d'une IgM monoclonale est augmentée dans les familles de patients ayant une MW : étant estimée à 0,25-0,64 % dans la population normale et à 3,2-6,3 % dans les familles de patients ayant une MW [21]. Une incidence augmentée de secondes tumeurs a été également rapportée dans plusieurs séries, tumeurs soit hématologiques soit non hématologiques (mélanome, cancers du côlon, utérus, poumon et rein) [22]. Mais le plus grand risque de développer une MW est lié à l'existence d'une IgM monoclonale de signification indéterminée (MGUS : monoclonal gammopathy of undetermined significance) avec un risque 46 fois supérieur [23].

BIOLOGIE

1. Morphologie et immunophénotype de la cellule tumorale

La MW est caractérisée par une infiltration médullaire faite de cellules lymphoïdes, lympho-plasmocytaires et de plasmocytes. L'atteinte médullaire est caractérisée par un infiltrat nodulaire, diffus et/ou interstitiel, constitué de petits lymphocytes prédominants mêlés en proportions variables à des lymphoplasmocytes et plasmocytes.

L'infiltration de la moelle est variable et représente 20 à 100 % des cellules médullaires au sein de laquelle il est fréquent d'observer la présence de mastocytes (figure 2).

L'infiltration est caractérisée chez 39 % des patients par une population lymphoïde polymorphe constituée de petits lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes, chez

39 % des patients par une prédominance de petits lymphocytes avec de rares lymphoplasmocytes et plasmocytes, et chez 22 % l'infiltration est constituée principalement de lymphocytes matures et de plasmocytes. Les mastocytes sont augmentés chez 26 % des patients [24]. Les cellules lymphoplasmocytaires peuvent se retrouver de façon inconstante dans le sang périphérique, mais il est fréquent de noter la présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin (figure 3). Dans la plupart des cas, les ganglions ont partiellement conservé une architecture normale avec des sinus dilatés contenant du matériel PAS+ et parfois quelques petits centres germinatifs résiduels. On trouve une population lymphoïde relativement monotone de petits lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes et très peu de grandes cellules. Des inclusions intranucléaires PAS+ (corps de Dutcher), une augmentation des mastocytes et des dépôts d'hémosidérine sont fréquents. Dans d'autres cas, l'architecture ganglionnaire est totalement détruite avec souvent une plus grande

proportion de cellules plasmocytaires et/ou de grandes cellules. Les centres de croissance observés dans les ganglions de leucémie lymphoïde chronique sont ici absents (figure 4). Dans la rate, on peut observer un infiltrat lymphoplasmocytaire formant des nodules dans la pulpe rouge ou se développant de façon plus diffuse. L'immunophénotypage des cellules

tumorales retrouve dans 100 % des cas l'expression du CD19 et du CD20 avec une intensité de fluorescence forte et dans 60 % des cas des cellules B CD5-, CD23- et CD10-.

L'expression du CD22 est souvent faible. Les cellules sont également FMC7 et CD79b positives. Cependant 20 % des patients ont une expression du CD5, et plus rarement du

CD23 et du CD10. Le CD25 est exprimé dans 90 % des, le CD11c dans 30 % des cas, et Bcl2 est positif dans 70 % des cas. Malgré l'expression du CD38, les cellules plasmocytaires contrairement aux plasmocytes du myélome, expriment le CD20, le CD19, le CD45 et n'expriment pas le CD138 et le CD56 [25].

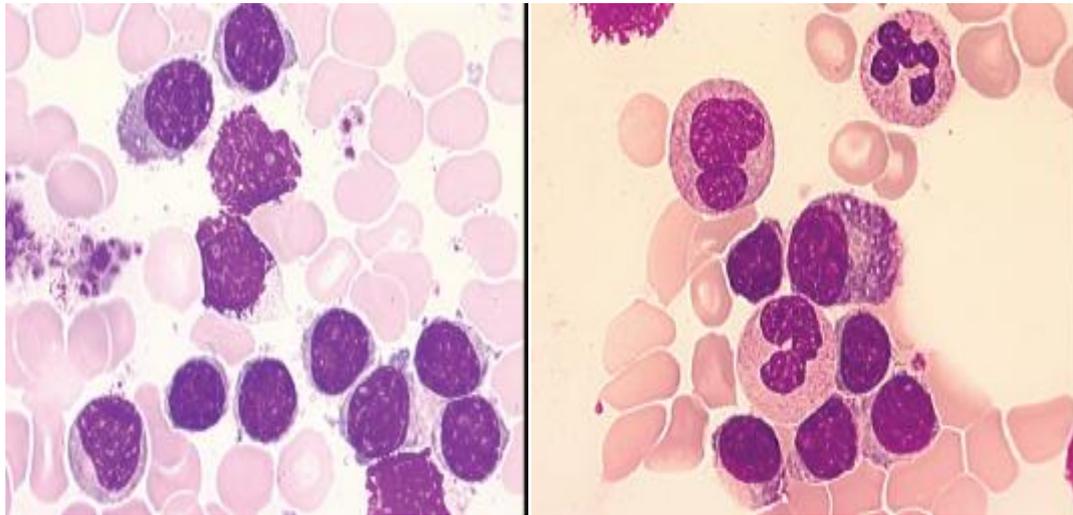


Figure 2 : infiltration lymphoplasmocytaire dans la moelle (Revue Francophone Des Laboratoire- Mai 2013-N° 452)

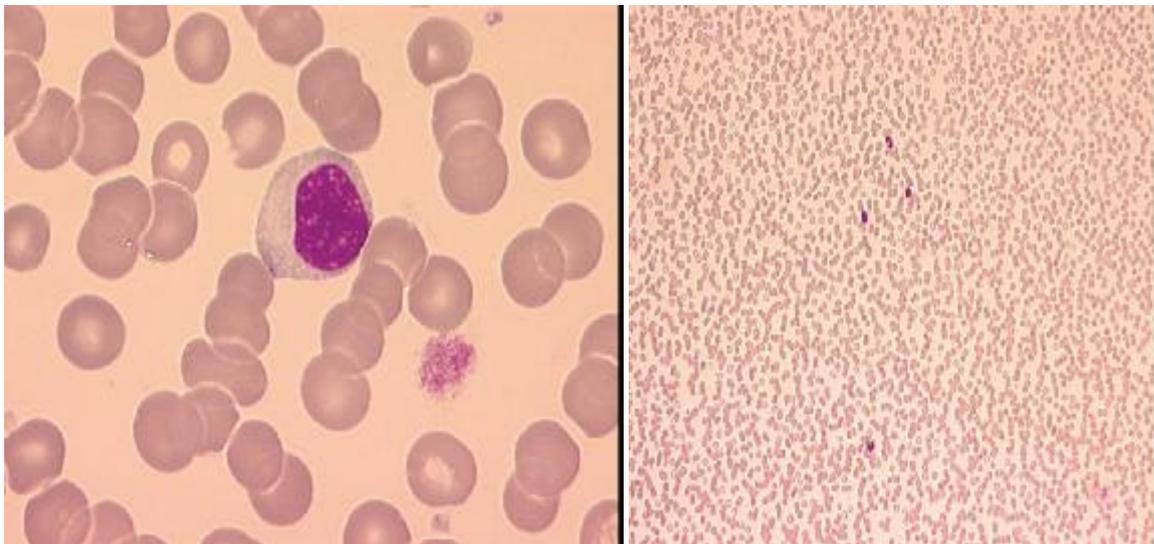


Figure 3 :Lymphoplasmocytes circulants (A) et hématies en rouleaux(B)

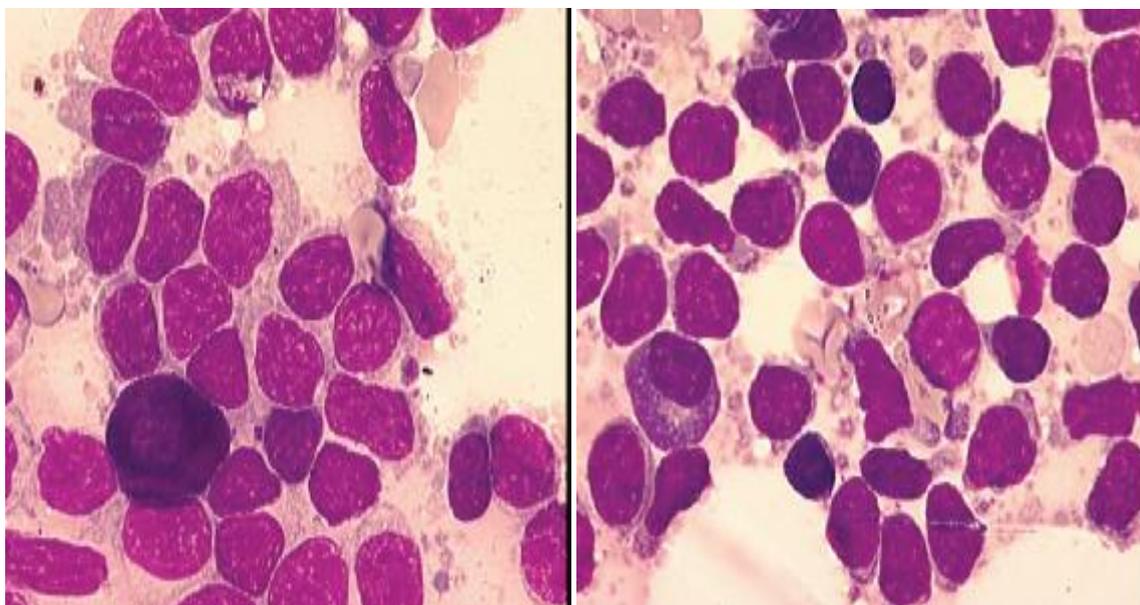


Figure 4 : infiltration lymphoplasmocytaire dans le ganglion

2. Origine de la cellule tumorale

Les cellules tumorales ont une différenciation intraclonale avec des petits lymphocytes exprimant des immunoglobulines de surface, des lymphoplasmocytes et des plasmocytes avec des immunoglobulines intracytoplasmiques.

Deux études rapportent la séquence complète du gène IgH réarrangé de 22 MW [26, 27]. Comme dans la plupart des hémopathies lymphoïdes B, il existe un biais d'utilisation du répertoire de gène de chaîne lourde avec ici une surreprésentation de la famille IGHV3 et du gène IGJ4. Dans 91 % des cas, le gène est muté, présentant moins de 98 % d'homologie (médiane 93 %, 88-97) avec la séquence germinale correspondante. Une étude récente sur 31 cas a confirmé ces données et montré l'existence d'une utilisation préférentielle du gène IGHV3-23 (35 %) [28]. Les mutations ont une distribution et des caractéristiques qui ne témoigneraient pas toujours d'un contact antigénique. Dans la plupart des études, une absence de variation intraclonale et d'hypermuation somatique est confirmée, à la différence de ce que l'on retrouve dans le lymphome centro-folliculaire par exemple. Il est intéressant de constater qu'à l'issue de leur différenciation vraisemblablement dans les centres germinatifs, où elles ont subi le processus d'hypermuations somatiques, les cellules tumorales restent bloquées avant la commutation isotypique. En effet, à la différence des cas de myélome à IgM, la recherche d'événements transcriptionnels de commutation isotypique est négative (présence de transcrits mu ou mu + delta et absence de transcrits alpha, gamma ou epsilon). Le phénotype des cellules tumorales suggère que le clone est issu d'une cellule B post centre germinatif, hypothèse soutenue par les résultats de l'analyse de la nature et de la distribution des mutations somatiques des régions variables des chaînes lourdes et légères. Ces données suggèrent que la prolifération tumorale est

issue d'un lymphocyte B mémoire IgM+ et/ou IgM+ IgD+ localisé au niveau médullaire, qui mature en cellules B sécrétant une IgM [29, 30]. L'étude du transcriptome des cellules tumorales montre que ces cellules ont un transcriptome plus proche des lymphocytes B matures que des plasmocytes [31].

4. Anomalies moléculaires et géniques :

3.1. Cytogénétique :

L'étude des anomalies chromosomiques avec les techniques de caryotype conventionnel et d'hybridation in situ fluorescente (FISH) a permis d'établir un certain nombre d'anomalies récurrentes dans la MW. La délétion d'une partie du bras long du chromosome 6 (6q) est l'anomalie la plus fréquemment retrouvée, dans 30 à 50 % selon les séries [32]. Dans notre étude récente ayant porté sur 174 patients non traités symptomatiques, une anomalie était détectée par caryotype dans 47 % des cas. Parmi les caryotypes anormaux, une translocation était décrite dans 35 % des cas. En combinant le caryotype et la FISH, on observait un délétion 6q dans 30 % des cas, une trisomie 18 dans 13 % des cas, une délétion 13q14 dans 13 % des cas, une trisomie 4 dans 8 % des cas, une délétion 17p13 (TP53) dans 8 % des cas, une délétion 11q22 (ATM) dans 7 % des cas, une trisomie 12 dans 4 % des cas. Une translocation impliquant les gènes des immunoglobulines IGH en 14q32 n'était retrouvée que dans 2 % des cas. Les trisomies 4 et 18 étaient significativement associées [33]. Aucune de ces anomalies n'est spécifique de la MW, cependant leur fréquence est différente de celle des autres proliférations lymphoïdes chroniques B, comme le lymphome de la zone marginale (LZM), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le myélome multiple (MM). La délétion 6q et la trisomie 4 sont plus fréquentes dans la MW, la délétion 13q est plus fréquente dans les LLC et MM, les translocations impliquant IGH sont plus fréquentes dans le MM. À noter que la trisomie 4 n'a pas été rapportée à ce jour dans d'autres hémopathies lymphoïdes matures B, et peut être une aide au diagnostic de MW.

L'utilisation de puces génomiques de type « single nucleotid polymorphism » (SNP)-array ou « comparative genomic hybridization » (CGH)-array n'a pas permis de

mettre en évidence d'autres anomalies récurrentes fréquentes [34]. Deux gènes suppresseurs de tumeur localisés sur le bras long du chromosome 6, dans deux régions minimales de délétion, pourraient être impliqués dans la pathogenèse de la MW : BLIMP1 en 6q21 et TNFAIP3 en 6q23.

L'impact pronostique de la délétion 6q est controversé [33, 35, 36]. Dans notre étude, si les délétions 6q et 11q, et la trisomie 4 étaient associées à des facteurs cliniques et biologiques décrits comme étant de mauvais pronostic (âge élevé, B2 microglobuline élevée, hypoalbuminémie, anémie,...), ces anomalies n'avaient pas d'impact sur la survie globale. La délétion TP53 était associée significativement à une survie sans progression et à une survie sans maladie plus courtes. La trisomie 12, bien que rare, était associée à une survie sans progression plus courte [33].

3.2. Mutation de MYD88 :

Une mutation somatique récurrente (MYD88 L265P) a été récemment identifiée dans les cellules tumorales par séquençage du génome. MYD88 L265P est exprimée dans 91 % des cellules de LPL. La mutation de MYD88 a été décrite initialement dans les LNH B à grandes cellules type ABC (40 %) alors qu'elle reste rare dans le sous-groupe GCB. Cette mutation, qui est absente dans les cellules de myélome, est exprimée chez 6,5 % des patients avec un LZM, représente donc un marqueur spécifique de la MW et une future cible thérapeutique

Elle est également absente chez les patients avec une IgM de signification indéterminée (MGUS), suggérant un deuxième événement transformant. MYD88 est une molécule adaptatrice jouant un rôle dans la signalisation des Toll-like récepteurs (TLR) et récepteur à l'interleukine-1 (IL-1R). Le recrutement de MYD88

par les TLR passe par la voie Bruton tyrosine kinase (BTK). Après l'activation des récepteurs, MYD88 est recrutée et se lie avec IRAK4, IRAK1 et IRAK2 et interagit avec NF- κ B. Les inhibiteurs de MYD88 diminuent la phosphorylation de IRAK1 et de I κ B α et diminuent la survie des cellules tumorales avec la mutation de MYD88 L265P, confirmant l'importance de NF- κ B dans la survie et la croissance des cellules tumorales [37].

4.3. MicroRNAs (mRNAs) :

Plusieurs miRNAs (155, 206, 9) ont été rapportés comme jouant un rôle dans la physiopathogénie de la MW [38].

miRNA 155 joue un rôle oncogénique dans les lymphoproliférations B et dans la MW en régulant la prolifération, la croissance et la survie des cellules.

3.4. Activation des voies de signalisation :

□ PI3K/Akt/mTOR

Plusieurs études ont montré une activation de la voie Akt avec une augmentation de l'expression des protéines de la voie PI3K. Cette activation confère à la cellule un avantage de prolifération, en la maintenant en cycle et en inhibant l'apoptose.

Il existe également une diminution d'expression de PTEN qui régule négativement cette voie. Ceci ouvre des perspectives thérapeutiques (inhibiteur de mTOR de première et deuxième génération, inhibiteur des voies Akt et mTOR, etc.) [39, 40].

□ JAK/STAT

JAK1 et STAT3, activés par l'IL6, ont une expression augmentée dans la MW, sans que des mutations soient décrites.

3.5. Microenvironnement et cytokines :

Peu après la première description de la MW, une augmentation du nombre des mastocytes en association avec les cellules tumorales est devenue un outil diagnostique cytopathologique dans le diagnostic de cette affection.

Une augmentation de la densité mastocytaire quantifiée au sein des prélèvements tumoraux a aussi été rapportée dans d'autres syndromes lymphoprolifératifs B comme la LLC et le lymphome hodgkinien. Le rôle favorisant des mastocytes sur la croissance tumorale a été démontré dans les cancers solides, et dans la maladie de Hodgkin. En dehors de leur rôle bien connu dans l'hypersensibilité immédiate et retardée et dans la réponse parasitaire et bactérienne, les mastocytes dans certaines conditions expriment le CD40 ligand (CD40L) et induisent la prolifération des lymphocytes B et la sécrétion d'immunoglobulines. Il a été démontré dans la MW que les mastocytes qui infiltrent les agrégats tumoraux médullaires ou se disposent en couronne à leur pourtour expriment constitutivement le CD40L et supportent la croissance tumorale, au moins pour une part, via le couple CD40L-CD40 [41]. De plus, les cellules de MW produisent du CD27 soluble (sCD27) et induisent l'expression du CD40L sur les mastocytes des patients avec une MW et sur les lignées de mastocytes, suggérant une intrication avec le microenvironnement [42]. Une hyperexpression de CXCR4 et VLA-4 a été observée sur les cellules de MW [43]. On retrouve une expression de B-LyS (B-lymphocyte

stimulator protein), régulatrice de la différenciation B et de la sécrétion des immunoglobulines et de ses récepteurs (BCMA, TACI et BAFF-R) à la fois sur les cellules tumorales et sur les mastocytes. B-LyS stimule la production d'immunoglobuline et la croissance du clone tumoral [44].

L'action de certaines cytokines a été évaluée dans la MW. Le clone B peut se différencier en plasmocytes in vitro, de façon dépendante de l'IL6 dans les IgM monoclonales de signification indéterminée et indépendamment de l'IL6 dans la MW. Ainsi, la différenciation et la survie du clone tumoral peuvent être liées à des altérations intrinsèques de la cellule tumorale mais également à des facteurs extrinsèques comme l'expression de molécules appartenant à la famille des tumor necrosis factor (TNF) récepteurs sur les cellules du microenvironnement que sont les mastocytes.

DIAGNOSTIC

1. Le continuum IgM MGUS et MW :

L'existence d'une IgM monoclonale n'est pas synonyme de MW car une IgM monoclonale peut être observée dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs B (LLC, lymphomes de la zone marginale...) et dans les gammopathies IgM de signification indéterminée (MGUS). Cependant les patients ayant une gammopathie IgM ont un risque multiplié par 46 de développer une MW, surtout s'il existe une délétion du chromosome 6q. Une équipe italienne a montré que la probabilité cumulative chez 384 patients ayant une gammopathie IgM de signification indéterminée asymptomatique et 74 patients ayant une gammopathie monoclonale IgM symptomatique de développer une hémopathie lymphoïde à 5 et 10 ans est de 8 % et 29 %, la majorité des patients évoluant vers une MW (41 patients), et une minorité vers un LNH non hodgkinien (2 patients) un myélome IgM (1 patient) et une amylose AL (1 patient) [45]. La même équipe a montré que les facteurs de risque de progression d'une IgM monoclonale et d'une MW asymptomatique sont les mêmes et sont corrélés au taux d'hémoglobine et de l'IgM et au sexe [46]. En fait beaucoup de patients avec une IgM asymptomatique ont un infiltrat monoclonal B qui permet de mettre en évidence un MW débutante. Le deuxième workshop international sur la MW a redéfini ces différentes entités (tableau I) [47].

Tableau I : Critères diagnostiques pour classer les gammopathies monoclonales IgM bénignes et la Maladie de Waldenström.

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

§ :Chez certains patients, l'infiltration médullaire peut être authentifiée par des techniques plus sensibles comme la cytométrie en flux ou la PCR en l'absence d'infiltration morphologique de la moelle.

2. Le diagnostic de MW

La MW est caractérisée par une infiltration faite de cellules lymphoplasmocytaires et la production d'une IgM monoclonale.

Les critères diagnostiques définis lors du deuxième workshop sur la MW sont les suivants [47] :

- IgM monoclonale sérique quelle que soit la concentration,
- Infiltration médullaire par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire,
- infiltration à la biopsie médullaire souvent diffuse,
- phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD5-/+ , C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-.

Le taux d'IgM n'est pas un critère diagnostique mais un taux élevé est le plus souvent associé à une MW. Il est supérieur à 30 g/l au diagnostic chez un tiers des patients.

Le taux d'IgM doit être impérativement mesuré sur l'électrophorèse, l'immunofixation n'étant utile que pour caractériser le type de chaîne lourde et de chaîne légère. Il n'est pas exceptionnel que l'étude immunochimique décèle une seconde immunoglobuline monoclonale (environ 5 % des cas). La technique néphélométrique de dosage pondéral de l'IgM ne doit jamais être utilisée pour suivre l'évolution de l'IgM, cette technique donnant des résultats variables dans le même laboratoire avec le même échantillon d'un jour à l'autre, et également d'un laboratoire à l'autre.

Le manque de reproductibilité est principalement lié à la présence dans le sérum de polymères et/ou de sous-unités libres de l'IgM. Cet examen permet en revanche de mesurer le taux des IgG et IgA, le plus souvent proche des valeurs normales. Le suivi du composant monoclonal doit donc impérativement être fait sur l'électrophorèse des protéines.

L'étude de la protéinurie des 24 h avec électrophorèse et immunoélectrophorèse des urines met en évidence des chaînes légères monoclonales chez 60 % des patients mais à des taux le plus souvent inférieurs à 1 g/24 h. L'existence d'une cryoglobuline ou d'agglutinines froides peuvent modifier la quantification de l'IgM et doivent donc être recherchées au diagnostic. Le reste du bilan biologique consiste en une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, une hémostase, un dosage de bêta-2 microglobuline. L'hémogramme retrouve dans 60 % des cas une hémoglobine inférieure à 12 g/dl. L'anémie est le plus souvent normochrome, normocytaire. Elle peut être liée à une

hémodilution et fréquemment associée à un taux d'IgM supérieur à 30 g/l. L'autre mécanisme expliquant l'anémie est l'infiltration médullaire et la sécrétion de cytokine qui bloque l'érythropoïèse, expliquant la bonne réponse de l'anémie à l'érythropoïétine comme chez les patients atteints de myélome.

L'anémie, si elle est régénérative, peut être liée à une hémolyse et doit faire pratiquer un test de Coombs érythrocytaire.

Une neutropénie n'est observée que chez 3 % des patients au diagnostic. Une hyperlymphocytose peut être observée, mais les leucocytes dépassent rarement 15 G/L.

Dans la majorité des cas, la formule leucocytaire est normale mais une population clonale circulante peut être détectée en immunophénotypage. La thrombopénie < 100 G/L est exceptionnelle au diagnostic (16 % des patients). En raison de l'immunoglobuline monoclonale, la vitesse de sédimentation est accélérée et ne peut être utilisée pour rechercher un syndrome inflammatoire. A contrario, une vitesse de sédimentation élevée doit faire systématiquement pratiquer une électrophorèse des protéides. L'hémostase retrouve souvent un allongement du temps de thrombine ou l'existence d'une thrombopathie témoignant d'une interaction de l'IgM avec les facteurs de la coagulation circulants (fibrinogène, facteur VIII Willebrand, facteur V, etc.).

La mesure de la bêta-2 microglobuline au diagnostic est un facteur pronostique important est élevée chez 50 % des patients. Le dosage des chaînes légères libres circulantes a un impact pronostique sur le temps de progression vers un traitement et peut constituer une aide pour apprécier la réponse et la progression [48].

MANIFESTATIONS

CLINIQUES

Les manifestations cliniques sont soit liées à l'infiltration médullaire, soit liées aux propriétés physico-chimiques et antigéniques de l'IgM [pour revue voir 49-51] (tableau II).

1. Manifestations liées à l'infiltration tumorale :

L'atteinte médullaire est responsable de cytopénie, le plus souvent une anémie, parfois plus rarement une leuconéutropénie, thrombopénie ou d'une pancytopenie. Environ vingt pour cent des patients ont un syndrome tumoral avec des adénopathies et/ou une splénomégalie. Une atteinte d'autres organes est rare, observée chez environ 5 % des patients (poumon, peau, rein, tube digestif, système nerveux central). L'atteinte du système nerveux central (SNC) est exceptionnelle (Bing-Neel syndrome), liée soit à une infiltration lymphoplasmocytaire du SNC, soit à une infiltration diffuse, soit sous forme tumorale. Elle est associée à des manifestations neurologiques avec confusion, désorientation temporo spatiale ou atteinte motrice [52]. La présence d'un urticaire, associé à des douleurs osseuses et des signes généraux, constitue le syndrome de Schnitzler et serait lié à un profil cytokinique particulier [53].

2. Manifestations liées aux propriétés physico-chimiques de

l'IgM :

a. Syndrome d'hyperviscosité

Un syndrome d'hyperviscosité, observé chez 15 % des patients au diagnostic, est rarement observé avec un taux d'IgM inférieur à 30 g/l. Cependant il existe une grande variabilité individuelle, des patients pouvant être asymptomatiques avec des

taux > 50 g/l. Ainsi des signes d'hyperviscosité peuvent apparaître avec céphalées, des troubles visuels, des épistaxis, et hémorragies rétinienne. Le diagnostic est clinique, une viscosimétrie élevée pouvant être asymptomatique.

Le fond d'oeil permet de faire le diagnostic mettant en évidence des veines tortueuses, des exsudats, des hémorragies et un oedème papillaire. L'hyperviscosité peut aggraver une insuffisance cardiaque surtout chez le sujet âgé.

b. Cryoglobuline de type I

Chez vingt pour cent des patients, l'IgM peut précipiter au froid, avec une cryoglobulinémie de type I. Cependant 5 % seulement des patients sont ..symptomatiques en raison d'une modification de la circulation sanguine dans les petits vaisseaux responsable d'un syndrome de Raynaud, d'une acrocyanose et nécrose des régions les plus exposées au froid comme le nez, les oreilles ou les doigts de pieds, d'ulcères et purpura et d'urticaire au froid. Les échanges plasmatiques sont efficaces, permettant de diminuer rapidement le taux d'IgM [54].

c. Interaction protéine/protéine

Une interaction protéine protéine peut être observée, principalement avec les facteurs de la coagulation (II, VIII, Willebrand) ou avec les plaquettes, responsable de syndrome hémorragique avec allongement du temps de saignement.

Les modifications du facteur Willebrand sont liées à l'hyperviscosité et représente un facteur pronostique [55].

d. Dépôts tissulaires

Une amylose AL peut être associée avec des dépôts de chaîne légère sous forme d'une substance amorphe extracellulaire rouge Congo positive. Cela est observé chez 2 % des patients ayant une IgM monoclonale et parmi ces patients 21 % avaient une MW. Il s'agit en majorité d'IgM avec chaîne légère lambda (70 %). La médiane de survie est de 24.6 mois, le décès étant le plus souvent lié à la maladie amyloïde. Une série française de 72 patients rapporte une atteinte plus fréquente amyloïde au niveau des adénopathies (31 %) ou du poumon (17 %) [56].

Tableau II : Manifestations cliniques observées au cours de la maladie de Waldenström.

Cause	Symptômes
Infiltration tumorale	Cytopénies Fièvre Sueurs nocturnes Amaigrissement Adénopathies Organomégalie
IgM sérique : propriétés physico-chimiques	Hyperviscosité Cryoglobuline de type I Interaction protéines-protéines Dépôts amyloïdes ou IgM
IgM sérique : propriétés antigéniques	Cryoglobuline du type II Neuropathies Agglutinines froides

3. Manifestations liées aux propriétés antigéniques de l'IgM :

L'IgM monoclonale peut reconnaître des déterminants antigéniques des nerfs périphériques, des autres immunoglobulines, et des globules rouges [57].

3.1. Activité dirigée contre les déterminants antigéniques du nerf périphérique

Vingt pour cent des patients développent une neuropathie périphérique, celle-ci pouvant se manifester par une atteinte des nerfs crâniens, une mono ou multinévrite, ou une polyneuropathie symétrique, témoignant de mécanismes physiopathologiques complexes [58]. La majorité des patients ont une neuropathie chronique progressive, symétrique, distale. Les deux tiers ont une activité de l'IgM dirigée contre des antigènes du nerf, incluant la glycoprotéine associée à la myéline (MAG : myelin-associated glycoprotein : 50 % des patients), sulfatide, chondroïtine sulfate C, protéines du cytosquelette (vimentine, tubuline) et plusieurs gangliosides: GM1 ± GD1b, GQ1b, GD1 chez environ 20 % des patients (Iatov, Dalakas, Eurling). La neuropathie anti-MAG est la plus fréquente. Cette neuropathie est chronique, progressive, ataxiante, démyélinisante et avec à l'EMG un tracé caractéristique avec augmentation des vitesses de latence distale. Sa progression est le plus souvent lente, avec une atteinte initialement sensitive (paresthésies, crampes, douleurs), atteinte de la sensibilité profonde (ataxie), puis plus tardivement motrice. Le traitement est nécessaire si la neuropathie est invalidante et repose sur celui de l'hémopathie.

La neuropathie avec anti-GM1 est une neuropathie multifocale motrice avec présence de bloc de conduction.

Le traitement repose sur la perfusion d'immunoglobulines. Chez trente pour cent des patients avec une neuropathie périphérique, aucune activité de l'IgM avec les antigènes connus ne peut être mise en évidence [59]. Il faut rechercher une autre cause de neuropathie (dépôt endoneuraux d'IgM, cryoglobuline, amylose, infiltration tumorale, etc.) [60].

3.2. Cryoglobuline de type II

Une activité de l'IgM contre les IgG polyclonales est responsable d'une cryoglobuline de type II avec activité facteur rhumatoïde. Ces complexes sont responsables d'une vascularite affectant les petits vaisseaux (rein, peau, nerfs périphériques). Une hépatite C doit être systématiquement recherchée.

3.3. Activité agglutinines froides

L'IgM peut également reconnaître des antigènes associés aux globules rouges (I,i) à des températures inférieures à 37° et être responsable d'une anémie hémolytique type agglutinines froides. Cela est observé chez moins de 10 % des patients ayant un taux d'agglutinines froides > 1/1 000e.

L'hémolyse est le plus souvent extravasculaire surtout dans le système réticuloendothélial hépatique, expliquant l'inefficacité de la splénectomie [61]. Le test de Coombs direct est positif de type complément. L'agglutination des globules rouges dans la circulation périphérique est responsable d'un syndrome de Raynaud, d'acrocyanose et de livédo.

Rarement, l'IgM peut reconnaître des déterminants antigéniques du glomérule, de la peau ou de la rétine, et être associée à une glomérulonéphrite, un pemphigus et une rétinite.

Maladie de Waldenström asymptomatique et critères pour initier un traitement

Certains patients, malgré un taux élevé d'IgM et une infiltration médullaire importante, sont asymptomatiques et ne présentent pas de cytopénie. Ces patients ne doivent pas être traités, le temps médian de progression étant de 6,9 ans. Les facteurs pronostiques en faveur d'une maladie rapidement progressive sont une hémoglobine < 115 g/l, une bêta-2 microglobuline > 3 mg/l et une IgM > 30 g/l [62]. La combinaison de ces variables définit 3 groupes de patients à risque : en l'absence de l'un de ces critères, la médiane de progression est estimée à 10 ans

(55 % des patients), 2 ans si un facteur de mauvais pronostic et 6 mois si 2 ou 3 facteurs de mauvais pronostic.

Une autre étude chez des patients asymptomatiques rapporte une médiane de survie sans événement de 7,8 ans.

Les facteurs pronostiques associés à la progression sont une IgM > 30 g/l et une hémoglobine < à 125 g/l [63]. La médiane de survie des patients asymptomatiques au diagnostic est de 15 ans, donc supérieure à celle des patients nécessitant un traitement (8 ans), mais la médiane de survie à partir du traitement est identique dans les deux groupes.

Les patients symptomatiques doivent être traités. Les critères pour initier un traitement sont :

- La présence de signes généraux (sueurs, fièvre, altération de l'état général) ;
- Une activité délétère de l'IgM (un syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère ; maladie des agglutinines froides, amylose AL, etc.) ;
- Une anémie < 100 g/l et/ou des plaquettes < 100 x 10⁹/l ; □ une masse tumorale importante.

Le taux de l'IgM n'est pas un critère thérapeutique, mais une IgM élevée nécessite la recherche d'un syndrome d'hyperviscosité clinique et un fond d'oeil à la recherche d'hémorragies rétinienne et d'exsudats [64].

Diagnostic différentiel

La présence d'une infiltration B médullaire et d'une IgM monoclonale ne sont pas pathognomoniques de la MW.

Une IgM monoclonale peut être observée dans la leucémie lymphoïde chronique, dans les lymphomes non hodgkiniens mais l'anatomopathologie et l'immunomarquage permettent facilement d'en faire le diagnostic. Le diagnostic d'un myélome IgM repose sur une infiltration médullaire purement plasmocytaire, CD138+, CD20 négative et la présence de

lacunes osseuses, et une translocation impliquant le chromosome 14 (11 ;14) (q13 ;q32). Le diagnostic différentiel avec les autres entités lymphoplasmocytaires peut être plus difficile. Le diagnostic différentiel avec les LNH de MALT et les lymphomes de la zone marginale ganglionnaire est facile : en effet les localisations de LNH de MALT sont extranodales, avec une atteinte médullaire très inconstante.

Pour les LNH de la zone marginale ganglionnaire, l'histologie est discriminative. En revanche, le diagnostic différentiel peut être très difficile avec les lymphomes spléniques de la zone marginale. Le diagnostic peut être orienté par l'immunophénotypage et le caryotype avec une expression forte du CD22 et l'absence d'expression de Bcl2 dans les LNH de la zone marginale et la présence plus fréquente d'une délétion du 7q21, absente dans la

MW (tableaux III et IV). La mutation de MYD88 permet maintenant de différencier ces diverses entités [37].

Tableau III : Comparaison du phénotypage de la MW et lymphome splénique de la zone marginale. Fréquence d'expression des différents marqueurs.

immunophénotypage	MW	LZM splénique
CD22	100 % faible	50% faible
CD25	88%	44%
CD103	0%	40%
CD11c	6%	39%
Bcl2	70%	0%

Tableau IV : Comparaison de la fréquence des anomalies cytogénétiques dans la MW et le lymphome splénique de la zone marginale.

entités	Del 6q	Del 7q	+3q	+5q	+12q	Del 13q	Del 17p	14q32
MW	30%	0%	0%	3%	0%	2%	13%	12%
LZM splénique	10%	20%	10%	10%	10%	10%	10%	10%

Traitement de la maladie de Waldenström [65–67]

Échanges plasmatiques

Les échanges plasmatiques sont efficaces pour diminuer rapidement le taux d'IgM, dont 80 % sont intravasculaires. Un seul échange plasmatique diminue le taux d'IgM de 35 % et la viscosité plasmatique de 50 %. Ils sont indiqués s'il existe un syndrome d'hyperviscosité ou des interactions protéines-protéines symptomatiques et peuvent être efficaces s'il existe une cryoglobuline ou une maladie des agglutinines froides symptomatiques. Un traitement de l'hémopathie doit être administré de façon concomitante pour contrôler de façon durable la maladie.

Alkylants

Le traitement de la MW a longtemps reposé sur le chlorambucil administré en continu ou en discontinu ou sur le cyclophosphamide.

Le taux de réponse aux agents alkylants est de l'ordre de 50 %, quelles que soient les modalités d'administration, et l'association avec une corticothérapie n'est pas nécessaire en dehors de cytopénies auto-immunes. La durée du traitement est au maximum de 18 mois. Les combinaisons d'alkylants ou d'alkylant et de doxorubicine, testées dans des études de phase II avec des effectifs réduits dans des essais non randomisés, ne semblent pas supérieures en termes de réponse et de survie à une monothérapie par alkylant. La réponse aux alkylants est lente, avec un délai de 4 à 6 mois, et les risques à long terme sont les myélodysplasies et les leucémies secondaires. Dans un essai randomisé comparant le chlorambucil à la fludarabine, une incidence plus élevée de tumeurs solides a été observée chez les patients traités par chlorambucil (20,6 % versus 3,7 %, $p = 0,001$) [68].

Analogues des purines

La fludarabine a été utilisée en première ligne dans quatre études, avec des taux de réponse variant de 38 à 80 %.

L'essai du SWOG, portant sur 118 patients en première ligne, fait état de 38 % de réponses partielles et seulement 2 % de réponses complètes. La médiane de survie sans événement est de trois ans et demi et la médiane de survie globale de sept ans. La réponse est obtenue rapidement, en général dans les trois premiers mois de traitement, mais 17 % des patients peuvent avoir une réponse tardive, après six mois [69]. Les résultats obtenus avec la leustatine sont similaires, avec des taux de réponse variant de 40 à 80 %.

Les durées de réponse varient entre 13 et 36 mois. Dans un essai randomisé comparant en première ligne la fludarabine et le chlorambucil en monothérapie chez 339 patients, les durées médianes de réponse, de survie sans progression et de survie globale sont statistiquement plus longues chez les patients traités par fludarabine : respectivement 38 mois versus 20 mois, 36 mois versus 27 mois et non-atteinte versus 69 mois dans le bras chlorambucil [68]. La fludarabine et la leustatine utilisées chez des patients en rechute permettent d'obtenir 30 % de réponse [70]. Dans un essai randomisé chez des patients en première rechute traités en première ligne par alkylants, la fludarabine s'est révélée supérieure à l'association de cyclophosphamide, de doxorubicine (25 mg/m²) et de prednisone en termes de réponse et de survie sans événement [71]. L'association de fludarabine et de cyclophosphamide a permis d'obtenir 77 % de réponses chez 49 patients en première intention ou en rechute [72].

La toxicité des analogues des purines est principalement hématologique, nécessitant souvent chez les patients âgés et/ou fragiles l'utilisation de facteurs de

croissance. La toxicité hématologique des analogues des purines compromet les prélèvements de cellules souches et ils ne doivent être utilisés qu'après le prélèvement de cellules souches chez les patients jeunes, candidats à une intensification thérapeutique. Les lymphopénies avec déficit en CD4 peuvent être responsables d'infections opportunistes. Le rôle des analogues des purines dans le développement de syndromes myélodysplasiques est controversé ; ce risque semble majoré en cas d'association à un agent alkylant.

Bortézomib

En monothérapie, avec un schéma bihebdomadaire, les taux de réponse varient entre 60 et 85 % chez les patients en rechute, avec une durée de réponse inférieure à un an et une toxicité neurologique importante, mais le plus souvent réversible [73, 74].

Anticorps monoclonaux

- En monothérapie :

Le rituximab (R) administré à la dose conventionnelle de 375 mg/m² une fois par semaine pendant quatre semaines permet d'obtenir chez les patients antérieurement traités ou non 40 % de réponses. La tolérance est bonne, en dehors d'une augmentation de l'IgM chez 30 % des patients (IgM flare) qui est observée en début de traitement et peut durer pendant quatre mois, ne préjugant pas de l'efficacité du traitement [75]. Ce traitement doit

donc être utilisé avec précaution chez des patients ayant un taux élevé d'IgM ou un syndrome d'hyperviscosité. La réponse est lente (délai moyen de 4 mois).

Dépourvu de toxicité hématologique, le rituximab est indiqué chez les patients cytopéniques.

L'alemtuzumab a été testé chez des patients multitraités. Le taux de réponse global est de 75 % et le délai médian de progression est de 14,5 mois. La toxicité est importante, avec des décès liés aux infections et également des cas de purpura thrombopénique idiopathique, dont un mortel [76].

- En association :

Le schéma R-CHOP s'est montré supérieur au CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) dans un essai randomisé, avec augmentation du taux de réponse (94 versus 67 %) et du temps sans progression (63 versus 22 mois) [77]. Dimopoulos et al. ont rapporté les résultats de l'association R + cyclophosphamide + dexaméthasone (RCD) chez 72 patients non antérieurement traités. Le taux global de réponse a été de 74 %, et 67 % des patients étaient vivants avec réponse persistante à deux ans [78].

L'association R + fludarabine a fait preuve d'efficacité chez 43 patients (75 % non traités), avec 95 % de réponses dont 83 % de très bonnes réponses, et permettrait de diminuer le risque d'IgM flare. Le temps médian de progression est de 51 mois [79].

L'association R + leustatine par voie sous-cutanée a permis chez 29 patients en première ligne ou en rechute d'obtenir 89 % de réponses, dont sept réponses complètes, avec une durée médiane de réponse non atteinte à 65 mois [80].

L'association R + fludarabine et cyclophosphamide (RFC) a été testée chez 43 patients en première ligne ou en rechute, avec 89 % de réponses et 14 % de réponses complètes [81]. Cette étude rapporte une toxicité hématologique sévère

avec des cytopénies prolongées dans un tiers des cas, ce qui réserve ce traitement aux patients sans comorbidités.

La combinaison du R avec le bortézomib et la dexaméthasone (BDR) avec un schéma bihebdomadaire du bortézomib en première ligne donne une réponse globale de 96 % avec une médiane de survie sans progression supérieure à 56 mois. L'incidence des neuropathies est moins importante avec un schéma de bortézomib hebdomadaire, avec un taux de réponse de 80-90 %[82]. L'association d'immunomodulateurs (IMiD) au R a été testée dans de petites séries. La toxicité neurologique (thalidomide) ou hématologique (lénalidomide) en limite l'utilisation. Le groupe allemand d'étude des lymphomes indolents a conduit un vaste essai randomisé comparant en première ligne l'association R + bendamustine à R-CHOP. Dans le sous-groupe de patients avec MW (n = 40), la tolérance et la durée de réponse sont meilleures dans le bras bendamustine [83]. Un essai prospectif est en cours avec à la phase d'induction une association R + bendamustine et une randomisation pour évaluer le rituximab en entretien.

Une étude rétrospective non randomisée suggère un bénéfice en termes de durée de réponse avec un traitement d'entretien par rituximab, mais cela mérite d'être confirmé dans un essai randomisé [84].

Autogreffe et allogreffe :

La plus grande série d'autogreffes et d'allogreffes rapportée dans la littérature est celle de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow

Transplantation). Parmi les 158 patients autogreffés, les taux de survie sans progression et de survie globale sont de 40 % et 68,5 %

à cinq ans. La mortalité liée à la greffe est de 3,8 %. La qualité de la réponse (réponse complète et immunofixation négative) a un impact sur sa durée [85, 86]. En première ligne et en consolidation, le taux de survie sans progression à cinq ans est de 44 %. Concernant l'allogreffe, les résultats rapportés par la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire portent sur 24 patients, avec des taux de survie sans progression et de survie globale de 58 et 67 % à cinq ans [87]. L'EBMT rapporte une série de 86 patients (37 avec conditionnement myéloablatif, 49 avec conditionnement atténué). Pour les greffes avec conditionnement myéloablatif, la mortalité liée à la procédure est de 33 %, le taux de rechute de 11 %, les taux de survie sans progression et de survie globale de 56 % et 62 % à cinq ans. Après un conditionnement atténué, la mortalité liée à la procédure est de 23 %, avec des taux de rechute, de survie sans progression et de survie globale respectivement de 25 %, 49 % et 64 % à cinq ans [86]. Le développement d'une maladie chronique du greffon contre l'hôte est associé à une meilleure survie sans progression, ce qui suggère un effet antitumoral allogénique.

Nouvelles drogues :

De nouvelles thérapeutiques ciblées ont été testées en phase II chez des patients en rechute ou réfractaires : périfosine (inhibiteur de la voie ATK), enzastaurine (inhibiteur de la protéine kinase C et de la voie PI3kinase/AKT), l'évérolimus (inhibiteur de mammalian target of rapamycin [m-TOR]) et le panobinostat (inhibiteur des histones désacétylases) avec des taux de réponse globale variant de 30 à 60 %[88]. Des essais en association avec le rituximab sont

en cours.

Stratégies thérapeutiques

L'arbre décisionnel (Figure 5) résume le choix thérapeutique en première ligne, qui dépend des comorbidités, de l'existence ou non d'un syndrome d'hyperviscosité – qui imposera d'associer aux échanges plasmatiques un traitement d'action rapide –, d'un éventuel projet d'autogreffe de cellules souches périphériques. Chez le patient sans comorbidités, le gold standard est une association de rituximab et d'une chimiothérapie : cyclophosphamide et/ou

ou analogue des purines ou bortézomib. Certaines associations sont plus toxiques (RFC) et ne peuvent être utilisées que chez les patients sans comorbidités et chez lesquels un prélèvement de cellules souches n'est pas envisagé. Le bortézomib ne doit être utilisé en cas de neuropathie. Pour les patients avec comorbidités, une association peu toxique comme R + cyclophosphamide ou R + bortézomib est recommandée. Si une monothérapie est envisagée (traitement par voie orale, à domicile), la fludarabine doit être préférée au chlorambucil si le patient a une fonction rénale normale. Les patients candidats à une autogreffe doivent bénéficier d'un recueil de progéniteurs circulants avant une exposition prolongée aux analogues de purines et aux alkylants.

Pour les patients en rechute, le même traitement peut être repris si la durée de la première réponse est supérieure à un an.

Dans le cas contraire, un changement de drogue est nécessaire.

L'association R + bendamustine peut être proposée même chez les patients avec comorbidités ou fonction rénale altérée.

L'autogreffe doit être envisagée chez des patients jeunes, en rechute ou réfractaires. La meilleure connaissance des facteurs pronostiques permettra d'envisager plus précocement une intensification (allogreffe ou autogreffe) chez des patients jeunes à haut risque.

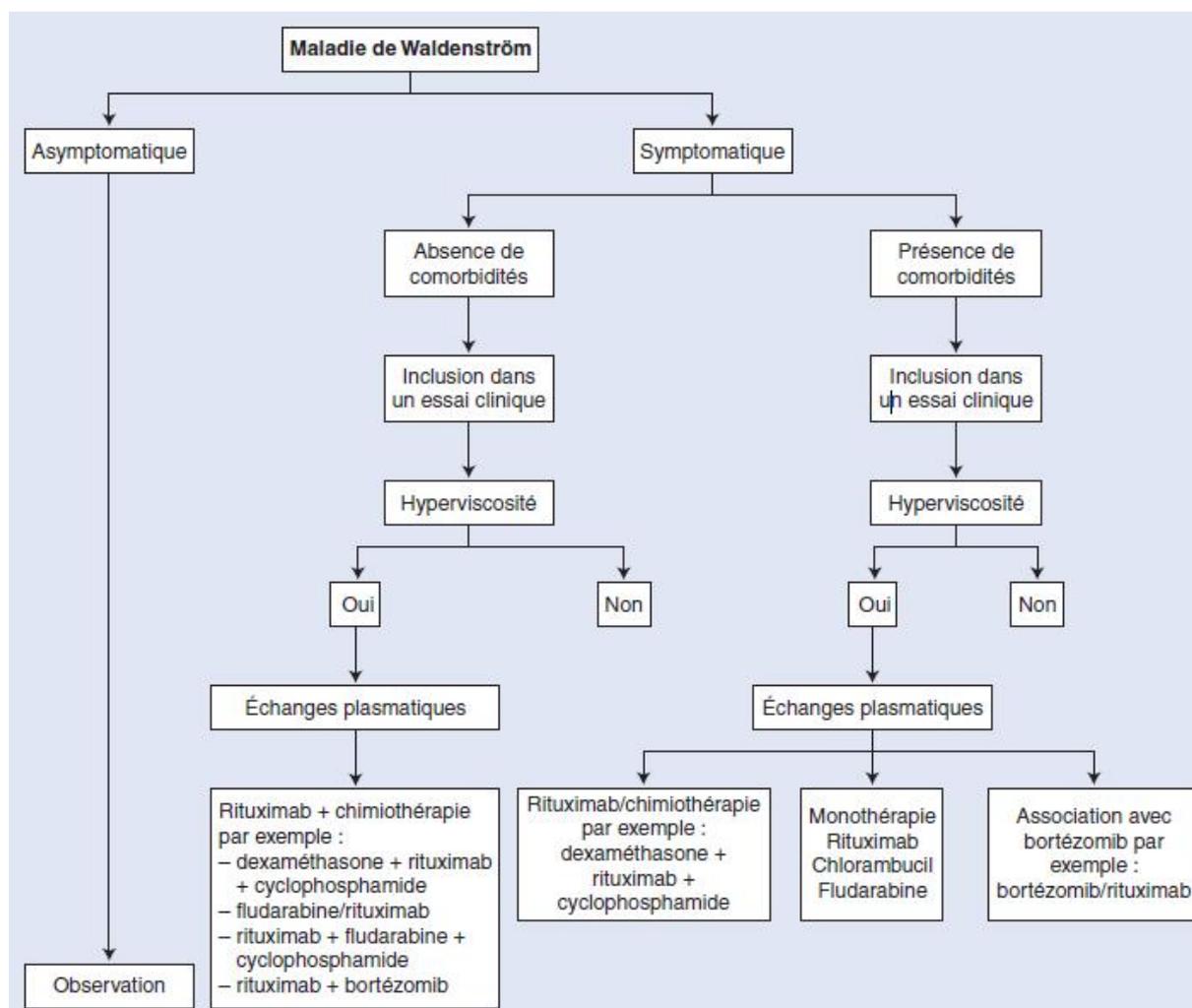


Figure 5 :Arbre décisionnel. Traitement de première ligne de la maladie de Waldenström.

Critères de réponse au traitement

Au cours des 2e, 3e et 6e Ateliers internationaux sur la MW ont été établis des critères de réponse. Ceux-ci ont évolué avec le temps, en raison de la validation des nouvelles thérapeutiques ciblées : la notion de très bonne réponse partielle (diminution > 90 % du pic monoclonal) a été introduite et l'intérêt de l'évaluation de l'infiltration médullaire a été souligné. Ces différents éléments sont résumés dans le Tableau V [89].

Tableau V : Critères de réponse définis lors du 6e Atelier international [89].

Catégorie de réponse	Définition
Réponse complète (RC)	Absence d'IgM monoclonale sérique en immunofixation Taux d'IgM sérique normal Disparition du syndrome tumoral Myélogramme et biopsie médullaire normaux
Très bonne réponse partielle (TBRP)	IgM monoclonale détectable > 90 % de réduction de l'IgM Diminution du syndrome tumoral Absence de nouveaux symptômes
Réponse partielle (RP)	IgM monoclonale détectable > 50 % mais < 90 % de réduction de l'IgM Diminution du syndrome tumoral Absence de nouveaux symptômes
Réponse mineure (RM)	IgM monoclonale détectable > 25 % mais < 50 % de réduction de l'IgM Absence de nouveaux symptômes
Maladie stable (MS)	IgM monoclonale détectable < 25 % de réduction et < 25 % d'augmentation de l'IgM Stabilité du syndrome tumoral Absence de nouveaux symptômes
Maladie progressive (PD)	> 25 % d'augmentation de l'IgM et/ou progression clinique liée à la maladie

Le pronostic

La médiane de survie varie de 5 à 10 ans selon les séries. L'âge est un facteur pronostique important ainsi que l'anémie qui reflète l'infiltration tumorale et l'hémodilution liée à l'IgM. Les autres cytopénies sont également de mauvais pronostic, mais les taux seuils divergent entre les différentes études. Le taux d'IgM est controversé. Une albumine basse et une bêta-2 microglobuline élevées sont également corrélées à une survie plus courte. Plusieurs études ont établi un système de score pour prédire la survie globale incluant l'anémie, le nombre de cytopénie, le taux d'albumine, l'âge, une IgM basse, une bêta-2 élevée. Plusieurs scores pronostiques ont été proposés, l'index pronostique international (IPSWM) étant le mieux validé [90].

Conclusion

Depuis 10 ans, les options thérapeutiques se sont multipliées dans la maladie de Waldenström. Une meilleure connaissance de la physiopathogénie de cette maladie permet d'envisager des thérapeutiques ciblées. Chez les patients jeunes, le but est le meilleur contrôle possible de la maladie et une stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs pronostiques. Chez les patients âgés, le but est de préserver une bonne qualité de vie, avec des traitements efficaces mais peu toxiques.

Résumé

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration médullaire par des lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes qui sécrètent une IgM monoclonale.

La délétion du bras long du chromosome 6, anomalie cytogénétique la plus fréquente, est observée chez un tiers des patients. Récemment a été rapportée une mutation somatique récurrente (MYD88 L265P) observée dans 90 % des cellules tumorales. L'étude du réarrangement de la chaîne lourde des immunoglobulines suggère que la cellule tumorale est issue d'un lymphocyte B mémoire IgM. Un tiers des patients est asymptomatique au diagnostic. Les manifestations cliniques sont liées à l'infiltration tumorale (cytopénies) et/ou aux propriétés physico chimiques ou auto anticorps de l'IgM. La médiane de survie est de 5 à 8 ans selon les études, mais 20 % des patients survivent plus de 10 ans, et 10 à 20 % meurent d'une autre cause. Le traitement n'est débuté que chez les patients symptomatiques et repose sur les agents alkylant, les analogues de purines, le bortezomib et le rituximab.

Abstract

Waldenström's macroglobulinemia (WM) is a rare low-grade lymphoproliferative disorder characterized by a monoclonal lymphoplasmacytic proliferation with a serum monoclonal immunoglobulin (IgM).

WM should be regarded as a distinct clinicopathologic entity. Cytogenetic abnormalities with deletion in the long arm of chromosome 6 are observed in 30% of the patients. A highly recurrent somatic mutation (MYD88 L265P) has recently been identified in WM patients by paired tumor/normal whole genome sequencing and is expressed in 90% of tumor cells.

The Immunoglobulin heavy chain gene status analysis suggests that the origin of the tumor cell could be an IgM memory B-cell.

Thirty per cent of the patients are asymptomatic at diagnosis. The clinical manifestations and laboratory abnormalities are related to direct tumor infiltration and to the amount and the auto-antibody and physical properties of the monoclonal IgM. Median overall survival time ranges from 5 to 8 years, 20% of the patients living more than 10 years and 10% of the patients dying from a cause unrelated to the disease.

When therapy is indicated (symptomatic patients), alkylating agents, nucleoside analogs, bortezomib and rituximab are reasonable choices.

Références

[1] Waldenström J. Incipient myelomatosis or essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia - a new syndrome? Acta Med Scand 1944 ;117:216-47.

[2] World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), IARC Press, Lyon 2008.

[3]N. Ifrah, M. Zandecki .Gammopathies de signification indéterminée Rev Prat, 56 (2006), pp. 18-24

[4]A. Vijay, M.A. Gertz.Waldenström macroglobulinemia Blood, 109 (2007), pp. 5096-5103

[5] F. Mantoux, J. Castanet, C. Perrin, J.G. Fuzibet, J.P. Lacour, J.P. Ortonne.Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia Ann Dermatol Venereol, 129 (1 part 1) (2002), pp. 53-55

[6] L.F. Libow, J.P. Mawhinney, G.T. Bessinger.Cutaneous Waldenström's macroglobulinemia: report of a case and overview of the spectrum of cutaneous disease J Am Acad Dermatol, 45 (6 Suppl) (2001), pp. S202-S206

[7] R.E. Tichenor, J.M. Rau, F.A. Mantz.Macroglobulinemia cutis Arch Dermatol, 114 (1978), pp. 280-281

- [8] O. Gisserot, C. Landais, S. Cremades, J.P. Terrier, G. Leyral, P. Bernard, et al. Amyloid arthropathy and Waldenström macroglobulinemia *Joint Bone Spine*, 73 (2006), pp. 456–458
- [9] V. Audard, B. Georges, P. Vanhille, C. Toly, B. Derouere, F. Fakhouri, et al. Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 (2008), pp. 1339–1349
- [10] K.W. Pratz, D. Dingli, T.C. Smyrk, J.A. Lust. Intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy in Waldenström macroglobulinemia *Medicine (Baltimore)*, 86 (2007), pp. 210–214
- [11] C.S. Eby. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2007), pp. 158–164
- [12] U. Vitolo, A.J. Ferreri, S. Montolo. Lymphoplasmacytic lymphoma–Waldenström's macroglobulinemia *Crit Rev Oncol Hematol*, 67 (2008), pp. 172–185
- [13] J.H. Avashia, D.F. Fath. Bilateral central retinal vein occlusion in Waldenström's macroglobulinemia *J Am Optom Assoc*, 60 (1989), pp. 657–658
- [14] A.F. Pilon, P.S. Rhee, L.V. Messner. Bilateral, persistent serous macular detachments with Waldenström's macroglobulinemia *Optom Vis Sci*, 82 (2005), pp. 573–578

- [15] M.A. Dimopoulos, R.A. Kyle, A. Anagnostopoulos, S.P. Treon. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia *J Clin Oncol*, 23 (2005), pp. 1564–1577
- [16] A.R. Goldfarb, H.W. Sander, T.H. Brannagan 3rd, P. Magda, N. Latov. Characterization of neuropathies associated with elevated IgM serum levels *J Neurol Sci*, 228 (2005), pp. 155–160
- [17] F. Rongioletti, J.W. Patterson, A. Rebora. The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies *J Cutan Pathol*, 134 (2008), pp. 1127–1131
- [18] N.Y. West, J.E. Fitzpatrick, K.M. David-Bajar, S.D. Bennion. Waldenström macroglobulinemia-induced bullous dermatosis *Arch Dermatol*, 134 (1998), pp. 1127–1131
- [19] Groves FD, Travis LB, Devesa SS, et al. Waldenström's macroglobulinemia: incidence patterns in the United States, 1988-1994. *Cancer* 1998 ;82:1078-81.
- [20] Kristinsson SY, Bjorkholm M, Goldin LR, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia patients: a populationbased study in Sweden. *Blood* 2008 ;112:3052-6.

[21] McMaster ML, Csako G, Giambarresi TR, et al. Long-term evaluation of three multiple-case Waldenström's macroglobulinemia families. *Clin Cancer Res* 2007 ;13:5063-9.

[22] Ojha RP, Thertulien R. Second malignancies among Waldenström macroglobulinemia patients: small samples and sparse data. *Ann Oncol* 2012 ;23:542-4.

[23] Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undertermined significance. *N Engl J Med* 2002 ;346:564-9.

[24] Remstein ED, Hanson CA, Kyle RA, et al. Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenström's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells. *Semin Oncol* 2003 ;30:182-6.

[25] San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 ;30:187-95.

[26] Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH, et al. Typical Waldenström macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events. *Blood* 2002 ;100:1505-7.

[27] Kriangkum J, Taylor BJ, Reiman T, et al. Origins of Waldenström's macroglobulinemia: does it arise from an unusual B-cell precursor? *Clin Lymphoma* 2005 ;5:217-9.

[28] Gachard N, Parrens M, Soubeyran I, et al. IGHV gene features and MYD88L265P mutation separate the three zone marginal lymphoma entities and Waldenström macroglobulinemia/ lymphoplasmacytic lymphomas. *Leukemia* 2012 ;sep 4 [epub ahead of print].

[29] Wagner SD, Martinelli V, Luzzatto L. Similar patterns of V kappa gene usage but different degrees of somatic mutation in hairy cell leukemia, prolymphocytic leukemia, Waldenström's macroglobulinemia, and myeloma. *Blood* 1994 ;83:3647-53.

[30] Aoki H, Takishita M, Kosaka M, et al. Frequent somatic mutations in D and/or JH segments of Ig gene in Waldenström's macroglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with Richter's syndrome but not in common CLL. *Blood* 1995 ;85:1913-9.

[31] Chng WJ, Schop RF, Price-troska T, et al. Gene expression profiling of Waldenström's macroglobulinemia reveals a phenotype more similar to chronic lymphocytic leukemia than multiple myeloma. *Blood* 2006 ;108:2755-63.

[32] Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA, et al. Chromosomal aberrations and their . Blood 2002 ;100:2996-3001.

[33] Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. Haematologica 2012 ;Oct 12 [epub ahead of print].

[34] Braggio E, Keats JJ, Leleu X, et al. Identification of copy number abnormalities and inactivating mutations in two negative regulators of nuclear factor-kappaB signaling pathways in Waldenstrom's macroglobulinemia. Cancer Res 2009 ;69:3579-88.

[35] Ocio EM, Schop RF, Gonzalez B, et al. 6q deletion in Waldenstrom's macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. Br J Haematol 2007 ;136:80-6.

[36] Chang H, Qi C, Trieu Y, et al. Prognostic relevance of 6q deletion in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymph Myeloma 2009 ;9:36-8.

[37] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenstrom's macroglobulinemia. N Engl J Med 2012 ;367:826-33.

[38] Roccaro AM, Sacco A, Chen C, et al. Micro RNA expression in the biology, prognosis, and therapy of Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2009 ;113:4391-402.

[39] Leleu X, Jia X, Runnels, et al. The Akt pathway regulates survival and homing in Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2007;110: 4417-26.

[40] Sacco A, Roccaro A, Ghobrial IM. Role of dual PI3/Akt and mTOR inhibition in Waldenström's macroglobulinemia. *Oncotarget* 2010 ;1:578-82.

[41] Tournilhac O, Santos DD, Xu L, et al. Mast cells in Waldenström's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40 signaling. *Ann Oncol* 2006 ;17:1275-82.

[42] Ho A., Leleu X., Hatjiharissi E, et al. CD27-CD70 interactions in the pathogenesis of Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2008 ;112:4683-9.

[43] Ngo HT, Leleu X, Lee J, et al. SDF-1/CXCR4 and VLA-4 interaction regulates homing in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2008 ;112:150-8.

[44] Elsawa SF, Novak AJ, Grote DM, et al. B- lymphocyte stimulator (B-LyS) stimulates immunoglobulin production and malignant B cell growth in WM ; *Blood* 2006 ;207:2882-8.

[45] Morra E, Cesana C, Klersy C, et al. Clinical characteristics and factors

predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. *Leukemia* 2004 ;18:1512-7.

[46] Baldini L, Glodaniga M, Guffanti A, et al. Immunoglobulin M monoclonal Gammopathies of undetermined significance and indolent Waldenström's macroglobulinemia recognize the same determinants of evolution into symptomatic lymphoid disorders : proposal for a common prognostic scoring system. *J Clin Oncol* 2005 ;23:4662-8.

[47] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinaemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003 ;30:110-5.

[48] Leleu X, Koulieris E, Maltezas D, et al. Novel M-component based biomarkers in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 ;11:164-7.

[49] Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. Waldenström macroglobulinemia. *Lancet Oncol* 2003 ;4:679-85.

[50] Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, et al. Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005 ;23:1564-77.

[51] Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010 ;95:359-64.

[52] Malkani RG, Tallman M, Gottardi-Littell N, et al. Bing-Neel syndrome: an illustrative case and a comprehensive review of the published literature. *J Neurooncol* 2010 ;96:301-12.

[53] Schnitzler L, Schubert B, Boasson M, et al. Urticaire chronique, lésions osseuses, macroglobulinémie IgM: Maladie de Waldenström. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1974 ;81:363-8.

[54] Merlini G, Baldini L, Broglia C, et al. Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 ;30:211-5.

[55] Hivert B, Caron C, Petit S, et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2012 ;120:3214-21.

[56] Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, et al. The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008 ;87:99-109.

[57] Stone MJ, Merlini G, Pascual V. Autoantibody activity in Waldenström macroglobulinemia *Clin Lymphoma* 2005 ;5:225-9.

[58] Vital A. Paraproteinemic neuropathies. *Brain Pathol* 2001 ;11:399-407.

[59] Nobile-Orazio E. IgM paraproteinaemic neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2004 ;17:599-605. Review

[60] Viala K, Stojkovic T, Doncker AV, et al. Heterogeneous spectrum of neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia: a diagnostic strategy to optimize their management. *J Peripher Nerv Syst* 2012 ;17:90-101.

[61] Berentsen S.: How I manage cold agglutinin disease. *Br J Haematol* 2011 ;153(3):309-17.

[62] Alexanian R, Weber D, Delasalle K, et al. Asymptomatic Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 ;30:206-10.

[63] Cesana C, Miqueleiz S, Bernuzzi P, et al. Smoldering Waldenström's macroglobulinemia: factors predicting evolution to symptomatic disease *Semin Oncol* 2003 ;30:231-5.

[64] Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenström macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 ;30:116-20.

[65] Dimopoulos MA, Merlini G, Leblond V, Anagnostopulos A, Alexanian R. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2005;90:117-25.

[66] Treon SP. How I treat Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-85.

[67] Buske C, Leblond V. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2013 Feb 6. [Epub ahead of print].

[68] Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström Macroglobulinemia, non-MALT Marginal Zone Lymphoma and Lymphoplasmacytic Lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:301-7.

[69] Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA, et al. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: results of United States intergroup trial (Southwest Oncology Group S9003). *Blood* 2001;98:41-8.

[70] Leblond V, Ben-Othman T, Deconinck E, Taksin AL, Harousseau JL, Delgado MA, et al. Activity of fludarabine in previously treated Waldenström's macroglobulinemia: a report of 71 cases.

Groupe Coopératif Macroglobulinémie. *J Clin Oncol* 1998;16: 2060-4.

[71] Leblond V, Levy V, Maloisel F, Cazin B, Femand JP, Harousseau JL, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenström

macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001;98:2640-4.

[72] Tamburini J, Levy V, Chateillex C. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenström's macroglobulinemia: results in 49 patients. *Leukemia* 2005;19:1831-4.

[73] Treon SP, Hunter ZR, Matous J, Joyce RM, Mannion B, Advani R, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia: Results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res* 2007;13:3320-5.

[74] Chen CI, Kouroukis CT, White D, Voralia M, Stadtmauer E, Stewart AK, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: A phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1570-5.

[75] Treon SP, Yang G, Hanzis C, Ioakimidis L, Verselis SJ, Fox EA, et al. 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 Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2011;154: 223-8.

[76] Treon SP, Soumerai JD, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, Kahl B, et al. Long-term follow-up of symptomatic patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia

treated with the anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab. *Blood* 2011;118:276–81.

[77] Buske C, Hoster E, Dreyling MH, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (RCHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009;23:153–61.

[78] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenström's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344–9.

[79] Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Turnbull B, et al. Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:3673–8.

[80] Laszlo D, Andreola G, Rigacci L, Fabbri A, Rabascio C, Pinto A, et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine combination treatment for patients with Waldenström macroglobulinemia: clinical and biologic results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2010;28:2233–8.

[81] Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, Battista ML, Zinzani PL, Visco C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenström

macroglobulinemia: An effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118:434-43.

[82] Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009;27:3830-5.

[83] Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, Banat AG, von Gruenhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): updated results from the StiL NHL1 study. *J Clin Oncol* 2012;30(Suppl. 3).

[84] Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenström Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154:357-62.

[85] Kyriakou C, Canals C, Sibon D, Cahn JY, Kazmi M, Arcese W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenström macroglobulinemia: the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2011;28:2227-32.

[86] Kyriakou C, Canals C, Cornelissen JJ, Socie G, Willemze R, Ifrah N, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with Waldenström macroglobulinemia: report from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010;28:4926–34.

[87] Garnier A, Robin M, Larosa F, le Gouill S, Coiteux V, Tabrizi R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation allows longterm complete remission and curability in high-risk Waldenström's macroglobulinemia. Results of a retrospective analysis of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Haematologica* 2010;95:950–5.

[88] Issa GC, Ghobrial IM, Roccaro A. Novel agents in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Investig* 2011;1:815–24.

[89] Owen RG, Kyle RA, Stone MJ, Rawstron AC, Leblond V, Merlini G, et al. Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: update from the VIth International Workshop. *Br J Haematol* 2013;160:171–6.

[90] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström Macroglobulinemia. *Blood* 2009 ;113:4163–70.