

Macroglobulinémie de Waldenström

Questions et Réponses





Macroglobulinémie de Waldenström Questions et Réponses

Objectif de l'IWWMF

Soutenir toute personne touchée par la macroglobulinémie de Waldenström tout en faisant progresser la recherche vers la guérison.

Mission de l'IWWMF

Offrir soutien mutuel et encouragement à la communauté de patients souffrant de la macroglobulinémie de Waldenström et à toute autre personne intéressée par la maladie.

Fournir de l'information et des programmes éducatifs répondant aux préoccupations des patients.

Promouvoir et soutenir la recherche afin de parvenir à de meilleurs traitements et en fin de compte, à la guérison.

Publiée par la Fondation Internationale de la Macroglobulinémie de Waldenström (IWWMF)

Cette information vous est fournie gracieusement. Sachez cependant qu'en adhérant à l'IWWMF et/ou en faisant un don, vous nous permettrez de continuer à fournir des documents comme celui-ci et à soutenir la recherche pour améliorer les traitements et pour guérir la maladie de Waldenström. Vous pouvez nous rejoindre et/ou faire un don par le biais de notre site, www.iwwmf.com, ou vous pouvez envoyer votre contribution à: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.

L'IWWMF est une organisation 501(c)(3) à but non lucratif exonérée d'impôt, Fed ID # 54-17

Brochure mise à jour en 2017.

**La publication de cette brochure est financée par une subvention
à caractère éducatif d'Idera Pharmaceutical**



AVANT PROPOS

Cette édition 2017 de *Questions et Réponses* est publiée par l'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF), une organisation à but non lucratif fondée en 1994 par Arnold Smokler. L'IWMMF a été créée pour offrir soutien et encouragement mutuels à la communauté des patients atteints de la macroglobulinémie de Waldenström et à d'autres qui s'intéressent à cette maladie, pour fournir de l'information et des programmes éducatifs s'adressant aux patients, et pour promouvoir et soutenir une recherche menant à de nouveaux traitements, et finalement à la guérison.

Questions et Réponses a été initialement publié en août 2003. Marie Ann Foote, PhD, a aidé à la rédaction du manuscrit initial. L'IWMMF exprime sa reconnaissance à David Agus, MD, Morie Gertz, MD, Robert Kyle, MD, et Alan Saven, MD, pour leur relecture du manuscrit original et à Robert Kyle, MD, pour la relecture des différentes révisions. La brochure a été mise à jour en 2010, 2014, et 2017.

Copyright IWMMF, 2003, 2010, 2014, 2017

Révisée en 2010

Révisée en 2014

Révisée en 2017

La traduction française a été initialement effectuée par Nicole Bastin et Jean-Claude Fayer, la mise à jour française de 2017 par Brigitte Ducuing Reeder, Valérie Debaix et Patrice Ostermann de Waldenström France. Waldenström France adresse ses remerciements au docteur Guy Sherwood, coprésident recherche du conseil d'administration de l'IWMMF et au professeur Loïc Ysebaert du service d'hématologie à l'IUCT de l'oncopole de Toulouse qui ont bien voulu en assurer la relecture finale.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
QU'EST-CE QUE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM (MW) ?	1
QU'EST-CE QUE LES CELLULES DU SANG ? COMMENT SONT-ELLES MODIFIÉES DANS LA MW ?	1
QUELLE EST LA PRÉVALENCE DE LA MW ?	3
QUEL EST LE PRONOSTIC DE LA MW ?	3
Y A-T-IL DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AU DEVELOPPEMENT DE LA MW ?	4
QUELS SONT LES SIGNES ET LES SYMPTOMES DE LA MW ?	5
COMMENT LA MW EST-ELLE DIAGNOSTIQUÉE ET SURVEILLÉE ?	7
COMMENT LA MW EST-ELLE TRAITÉE ?	8
Approche thérapeutique	8
Chimiothérapie	10
Thérapie par anticorps monoclonaux	12
Inhibiteurs du protéasome	13
Médicaments immunomodulateurs (IMiDs)	14
Corticostéroïdes	14
Thérapies ciblées sur les inhibiteurs de voies des cellules B	15
Plasmaphérèse	15
Splénectomie	15
Radiothérapie	16
Greffe de cellules souches	16
QUELS SONT LES TRAITEMENTS ÉMERGENTS DANS LA MW ?	16
Radio-immunothérapie	17
Thérapie vaccinale	17
Thérapie utilisant les cellules T réceptrices de l'antigène chimérique (Cellule T CAR)	17
Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire	17
COMMENT LA RÉPONSE AU TRAITEMENT EST-ELLE MESURÉE ?	18
QUELS SONT LES ESSAIS CLINIQUES ? Y EN A-T-IL POUR LA MW ?	18
QUE PEUVENT FAIRE LES PATIENTS POUR S'AIDER EUX-MÊMES ?	19
QUELLES SONT LES AUTRES RESSOURCES DISPONIBLES ?	20
Organisations	21
Sites Internet	23
Pour la France	24
GLOSSAIRE	25
RÉFÉRENCES	30

INTRODUCTION

Questions et Réponses est conçu pour répondre aux questions courantes concernant la macroglobulinémie de Waldenström (MW), à l'adresse des patients ayant cette maladie, de leur famille, de leurs amis et d'autres personnes intéressées. Les récents diagnostiqués peuvent désirer lire la totalité de la brochure, du début à la fin, alors que d'autres plus familiarisés avec cette maladie peuvent se concentrer sur une question particulière.

Répondre aux questions sur cette maladie exige l'emploi de termes qui peuvent ne pas être familiers pour certains lecteurs. Les termes relatifs à la MW utilisés pour la première fois sont mis en italique et définis dans le glossaire placé à la fin de cette brochure. Les lecteurs qui se posent des questions non évoquées ci-après ou qui recherchent des explications plus approfondies devront s'adresser à des professionnels de santé.

QU'EST-CE QUE LA MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM (MW) ?

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un cancer rare des globules blancs du sang défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS - *en anglais WHO : World Health Organization*) et la classification Européenne et Américaine Révisée du Lymphome, (*en anglais REAL : Revised European American Lymphoma*) comme un *lymphome lymphoplasmocytaire*, un type de lymphome non-Hodgkinien des lymphocytes B (ou cellules B). Elle est souvent comparée à d'autres cancers des globules blancs, particulièrement la leucémie lymphoïde chronique et le myélome multiple. Une caractéristique définissant la maladie est la présence d'une immunoglobuline IgM élevée, également dénommée *paraprotéine* IgM ou IgM monoclonale¹.

Le Dr. Jan Gosta Waldenström fut le premier à décrire la maladie qui porte son nom en 1944. Il décrivit l'état de deux patients qui présentaient des saignements de la bouche et du nez et avaient des changements dans la rétine de l'œil. Ils avaient également des ganglions augmentés et des examens de laboratoire anormaux, notamment une hémoglobine basse, un faible nombre de plaquettes et une protéine inconnue élevée qui devait être identifiée postérieurement comme une IgM.

En dépit des avancées de la recherche, une guérison de la MW est encore hors d'atteinte. À la différence de nombreux cancers, pour lesquels une détection et un traitement précoce sont importants, la MW est habituellement un cancer indolent (progressant lentement) qui peut être géré efficacement durant des années avec un traitement approprié et qui donne le temps au patient de rechercher un avis médical compétent, incluant une seconde opinion. De multiples options de traitement sont disponibles, mais il n'existe actuellement aucun «traitement de référence». Les traitements sont plutôt ajustés en fonction des symptômes particuliers de la maladie, de l'urgence de la contrôler, de l'âge et de l'état de santé général du patient.

QU'EST-CE QUE LES CELLULES DU SANG ? COMMENT SONT-ELLES MODIFIÉES DANS LA MW ?

Afin de comprendre cette maladie rare, il est nécessaire de connaître les composants sanguins, qui sont brièvement résumés dans ce paragraphe. Des informations plus complètes sur le sang, ses composants, et les tests sanguins peuvent être trouvées dans la brochure *Waldenström's Macroglobulinemia Medical Tests*, disponible sur le site de l'IWMF à www.iwmf.com

Le sang possède une partie liquide et une partie solide. La partie liquide (le plasma) contient des protéines comme les immunoglobulines, les facteurs de coagulation, les hormones et l'albumine, ainsi que des électrolytes comme le sodium, le chlore, le potassium, le calcium et le magnésium. Lorsque le plasma coagule, le liquide restant

s'appelle le sérum. La partie solide du sang contient des cellules sanguines comme les [globules rouges](#) (érythrocytes), les [globules blancs](#) (leucocytes) et les [plaquettes](#) (thrombocytes).

Les différentes cellules du sang ont des fonctions différentes. Les globules rouges délivrent l'oxygène des poumons aux autres parties du corps. L'[hémoglobine](#) est une grande protéine contenant du fer qui se trouve dans les globules rouges et c'est la molécule transporteuse d'oxygène. Les plaquettes aident le sang à coaguler. Quand un vaisseau sanguin est rompu, les plaquettes s'accrochent à la surface du vaisseau sanguin endommagé, elles s'agglomèrent ensemble et aident à arrêter le saignement. Les globules rouges et les plaquettes sont trouvés essentiellement dans le sang, tandis que certains leucocytes sont trouvés non seulement dans le sang, mais aussi dans d'autres tissus du corps. La fonction principale de tous les leucocytes est d'éliminer du corps les substances étrangères comme les bactéries, les virus et les champignons. [Neutrophiles](#), [éosinophiles](#), [basophiles](#), [monocytes](#), [macrophages](#), [lymphocytes T](#) (cellules T), [cellules tueuses naturelles NK](#) et [lymphocytes B](#) (cellules B) sont toutes des différents types de leucocytes.

Globules rouges, plaquettes sanguines et leucocytes se développent à partir de cellules sanguines primitives appelées *cellules souches hématopoïétiques*. Ces cellules souches sont uniques parce qu'elles sont également capables de produire d'autres cellules souches sanguines. Le processus de développement des cellules sanguines, appelé *hématopoïèse*, est illustré dans la Figure 1.

L'hématopoïèse s'effectue essentiellement dans la *moelle osseuse*, un tissu spongieux situé à l'intérieur des os. L'hématopoïèse s'effectue dans tous les os à la naissance. À l'âge adulte, cependant, elle n'est plus effective que dans les vertèbres, les clavicules, les côtes, le sternum, le bassin et les os longs (fémur et humérus).

Les patients MW peuvent voir diminuer leur capacité à produire un ou plusieurs des différents types de cellules sanguines dans la moelle osseuse parce que les [cellules lymphoplasmocytaires](#) de la MW infiltrent la moelle osseuse, et interfèrent avec l'hématopoïèse.

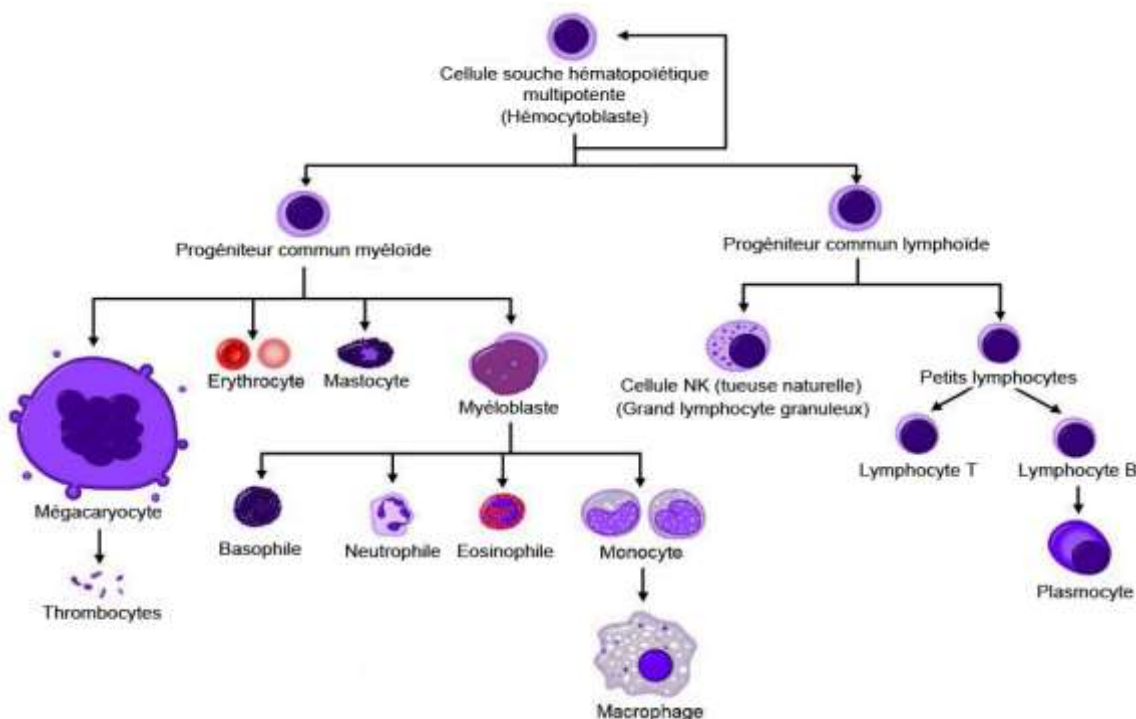


Fig. 1 : Hématopoïèse, le processus de différenciation des cellules du sang

Normalement, les [lymphocytes B](#) se transforment en [plasmocytes](#), comme indiqué dans la Figure 1. Le rôle des plasmocytes est de sécréter des immunoglobulines (appelées également *anticorps*), qui sont des protéines

produites quand une substance étrangère ou *antigène* est détectée dans l'organisme. Les immunoglobulines enrobent la substance étrangère, de telle sorte que d'autres types de leucocytes puissent l'éliminer. Cinq classes [d'immunoglobulines](#) ont été identifiées, IgA, IgD, IgE, IgG et [IgM](#).

Dans la MW, le développement normal des lymphocytes B est altéré juste avant d'atteindre le stade plasmocyte, en produisant la cellule lymphoplasmocytaire caractéristique de la MW, qui prolifère alors au lieu d'évoluer vers une mort cellulaire programmée.

L'immunoglobuline IgM, qui est produite en excès dans la MW, est l'immunoglobuline qui prédomine habituellement de façon précoce au cours d'une infection. On la qualifie de macroglobuline en raison de sa taille – c'est la plus grosse des immunoglobulines – et ceci peut provoquer un épaissement du sang chez les patients MW. Ceux-ci ont fréquemment des niveaux diminués d'immunoglobulines normales pour des raisons encore mal connues.

Cet excès d'IgM circulant peut interférer avec un ou plusieurs tests de laboratoire effectués sur des analyseurs automatisés en phase liquide, soit par précipitation lors de l'analyse, soit en vertu de propriétés de liaison spécifique. Les artefacts les plus courants sont une faible valeur de cholestérol HDL, une valeur élevée de bilirubine, ainsi qu'une mesure de phosphate inorganique altérée. D'autres exemples incluent l'interférence avec la mesure du cholestérol LDL, de la protéine C-réactive, de l'antistreptolysine-O, de la créatinine, du glucose, de l'azote uréique, du fer et du calcium inorganique. Ces cas peuvent se produire chez des patients dont les cliniciens ne sont pas conscients de la présence de la protéine [Monoclonale](#) sous-jacente ou de son interférence possible avec ces tests et pourraient entraîner une mauvaise gestion des patients atteints de gammopathie monoclonale, en particulier pour la mesure du cholestérol HDL et LDL et l'estimation du risque cardiovasculaire. La réanalyse des spécimens utilisant une méthode de mesure différente ou une dilution de l'échantillon peut être utilisée pour obtenir des mesures précises.

QUELLE EST LA PRÉVALENCE DE LA MW ?

La MW est un cancer rare. L'analyse des nouveaux cancers relevés aux Etats-Unis montre que les cancers de cellules sanguines ou hématologiques, comme les leucémies, lymphomes et [myélome multiple](#) représentent environ 10,2 % de tous les cancers, et que la MW représente seulement environ 0,1% de tous les cancers. Ces chiffres signifient que chaque année aux Etats-Unis environ 1700 personnes sont diagnostiquées comme atteintes de cette maladie. En comparaison, d'environ 249000 qui ont été diagnostiquées d'un cancer du sein et 181000 d'un cancer de la prostate en 2016².

QUEL EST LE PRONOSTIC DE LA MW ?

Bien que la MW soit incurable, dans la plupart des cas elle peut être traitée efficacement pour offrir une bonne qualité de vie durant de nombreuses années. La survie médiane a varié dans les études, de 5 ans à près de 11 ans.

Les causes principales de décès à cause de la MW comprennent la progression de la maladie, la [transformation](#) en lymphome de haut grade ou des complications dans le traitement. Cependant, étant donné l'âge avancé de certains patients souffrant de la MW, nombreux mourront d'autres causes sans rapport. La mortalité est associée au développement des symptômes. La mortalité chez les patients asymptomatiques est semblable à celle de la population en général, alors qu'elle est nettement plus élevée chez les patients symptomatiques⁷.

Un *pronostic* est une prédiction de l'évolution probable d'un trouble ou d'une maladie. Plusieurs études ont tenté de déterminer les facteurs qui affectent le pronostic des patients MW, et une étude internationale a développé l'International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia (ISSWM) (*Système*

International de Score Pronostique pour la MW, NDT), très largement reconnu. Cette étude n'a pas pris en compte les patients asymptomatiques n'ayant pas encore eu de traitement, mais a seulement pris en compte les patients qui présentaient des symptômes de la maladie. Cinq facteurs défavorables ont été identifiés : un âge avancé (plus de 65 ans), un niveau d'[hémoglobine](#) inférieur ou égal à 11,5 g/dL, une numération plaquettaire inférieure ou égale à 100 K/ μ L un taux de [beta-2 microglobuline](#) supérieur à 3mg/L et une concentration d'[IgM](#) monoclonale sérique supérieure à 70g/L. À partir de ces facteurs, les patients furent classés en trois groupes. Les patients à faible risque ne présentaient qu'un seul facteur défavorable et un âge inférieur ou égal à 65 ans, ces patients avaient un taux de survie à cinq ans de 87%. Les patients à risque intermédiaire avaient deux facteurs défavorables ou un âge supérieur à 65 ans et un taux de survie à 5 ans de 68%. Les patients à haut risque avaient trois facteurs défavorables ou plus et un taux de survie à 5 ans de 36%⁵.

En 2009 le *Southwest Oncology Group* a identifié la [lactate déshydrogénase sérique](#) (LDH) comme autre variable affectant défavorablement le pronostic.⁶ Les valeurs normales de la LDH sont comprises entre 104 et 333 UI/L.

Sur la base d'une étude prospective de 72 patients, le niveau d'[antigènes](#) du facteur de von Willebrand (FVW) a été identifié comme facteur de l'évolution de la maladie. Un niveau élevé a été associé à un pronostic défavorable qui ne s'améliorait pas avec le contrôle de la maladie. Un niveau peu élevé, en revanche, a été associé à des risques accrus de saignements mais qui s'amélioraient lors de la diminution des niveaux d'IgM sériques. La normale pour le niveau d'antigènes du facteur de von Willebrand se situe entre 55 et 200%⁸. Il doit être noté que les individus du groupe sanguin « O » peuvent avoir un taux d'antigènes plasmatiques du facteur de von Willebrand inférieur à ceux appartenant aux autres groupes ABO, de sorte que des individus du groupe « O » apparemment normaux peuvent avoir un taux d'antigène plasmatique FVW aussi bas que 40-50%.

Y A-T-IL DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AU DEVELOPPEMENT DE LA MW ?

Un facteur de risque est un élément qui augmente les chances de développer une maladie. Les seuls facteurs de risque qui ont été identifiés pour la MW sont le sexe masculin, l'âge, la race blanche et un diagnostic de [gammopathie monoclonale de signification indéterminée](#) (GMSI) (*en anglais MGUS*) de classe [IgM](#).

Le risque est significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes, l'incidence de la maladie est aussi plus grande chez les personnes âgées. L'âge médian du diagnostic est de 62 ans bien qu'on ait rapporté des cas chez des jeunes de 18 ans. L'incidence annuelle augmente considérablement avec l'âge. La race semble aussi être un facteur de risque car l'incidence est plus forte chez les blancs que chez les noirs⁹. Il n'y a pas de données fiables pour les autres races.

Les personnes qui ont une GMSI (MGUS) à IgM ont un risque augmenté de développer la MW. Dans une étude sur le long terme de GMSI à IgM, l'incidence de progression vers la MW et d'autres affections lymphoïdes malignes était de 10% à 5 ans, de 18 % à 10 ans et de 24 % à 15 ans¹⁰.

Plusieurs rapports suggèrent une relation entre la MW et certains virus ou des facteurs environnementaux et génétiques. Des résultats de recherches signalent une susceptibilité familiale qui est plus significative dans la MW qu'avec les autres cancers à [lymphocytes B](#), certaines études suggèrent que presque 20% des patients MW ont des parents directs atteints de MW ou de pathologies associées à des dysfonctionnements des lymphocytes B^{11,12}. Certaines constatations rattachent la maladie à la disparition d'une partie du chromosome 6, bien que cette anomalie ne soit pas présente dans tous les cas de MW¹³. Des facteurs environnementaux comme l'exposition à des rayonnements, l'exposition professionnelle au cuir, au caoutchouc, aux peintures et aux teintures ont aussi été mis en cause dans différentes études, ainsi que certaines maladies auto-immunes et des virus tel celui de l'hépatite C. Toutefois aucun de ces facteurs n'a pu être considéré comme augmentant systématiquement le risque.

Des découvertes plus récentes sur la biologie et la génétique de la MW indiquent qu'une mutation particulière dans un gène est prévalent chez environ 90% à 95% des patients MW. Le gène impliqué est appelé MYD88, pour gène 88 de réponse primaire de différenciation myéloïde. La mutation dans ce gène change un acide aminé pour un autre et s'appelle MYD88 L265P.¹⁴ Elle joue un rôle important dans la prolifération et la survie des cellules MW, en induisant une surexpression des protéines dans les voies de signalisation cellulaires impliquées dans le développement et l'activation des lymphocytes B. Des traitements ont été, et continuent à être développés pour cibler certaines des voies descendantes de ce gène, et ils apparaissent très efficaces.

La recherche continue afin de découvrir des mutations génétiques additionnelles dans la MW et leur signification en tant que facteurs de risques possibles pour développer la maladie ou influencer sa progression. Un gène important est le gène CXCR4, plusieurs études suggèrent que près de 40% des patients MW ont des mutations dans ce gène et que ces mutations peuvent affecter négativement le *pronostic*, ainsi que la réponse à certains traitements¹⁵.

QUELS SONT LES SIGNES ET LES SYMPTÔMES DE LA MW ?

La MW peut provoquer une grande diversité de signes et symptômes, dont le plus habituel est la fatigue due à l'*anémie*, causée par une réduction du nombre de *globules rouges*. Comme les globules rouges sont produits dans la *moelle osseuse*, l'infiltration de la moelle par les cellules MW peut affecter défavorablement leur production. Les signes et symptômes caractéristiques de la MW sont listés dans le tableau 1. La plupart d'entre eux sont attribuables à la prolifération des *cellules lymphoplasmocytaires* de la MW ou à la sécrétion d'*IgM* monoclonal.

Saignements anormaux des gencives ou du nez	Vertiges
Diminution du nombre des globules rouges	Symptômes neurologiques
Augmentation de volume du foie	Troubles visuels
Augmentation du volume des ganglions	Faiblesse
Augmentation du volume de la rate	Perte de poids
Fatigue	Sueurs nocturnes

Tableau 1. *Signes habituels et symptômes dans la macroglobulinémie de Waldenström*

Il y a plusieurs troubles qui bien que pas nécessairement présents peuvent être associés à la MW. Ils peuvent apparaître chez certains patients mais pas chez tous. Ceux-ci incluent *le syndrome d'hyperviscosité*, *la neuropathie périphérique*, *la cryoglobulinémie*, *la maladie des agglutinines froides* et *l'amylose*, tous brièvement décrits ci-dessous.

Le syndrome d'hyperviscosité est signalé chez approximativement 10-30 % des patients, selon l'étude, et est le résultat d'une augmentation de la concentration d'IgM. Comme indiqué précédemment, les molécules d'IgM sont grandes et contribuent à augmenter l'épaisseur (viscosité) du sang. Les signes et symptômes de l'hyperviscosité incluent des saignements chroniques du nez et des gencives et moins souvent, du tractus gastro-intestinal, des maux de tête, des bourdonnements dans les oreilles (acouphènes), des vertiges, une diminution de l'audition, flou ou perte de la vision, des veines rétinienne dilatées, en forme de saucisse et un gonflement du disque optique au fond de l'œil (œdème papillaire). Dans les cas sévères, défaillance cardiaque, somnolence, torpeur et coma peuvent apparaître. Les symptômes d'hyperviscosité surviennent plus généralement lorsque la concentration en IgM dépasse 40g/L. Cependant de telles concentrations ne sont pas nécessairement associées à l'hyperviscosité, car il existe une variabilité individuelle considérable dans la quantité d'IgM qui produira ce symptôme.

La neuropathie périphérique (NP) est une complication fréquente de la MW – l'incidence varie selon l'étude mais elle est généralement autour de 20 à 30 %. Les manifestations cliniques de la NP sont à prédominances sensorielles, avec des sensations anormales comme des brûlures, des piqûres, des démangeaisons, des fourmillements ou des engourdissements, qui sont d'abord notés habituellement dans les pieds. Les sensations sont habituellement symétriques, affectant les deux pieds de manière égale et progressant lentement vers la partie supérieure des jambes, les mains et les bras. La force musculaire est souvent normale. Dans la MW, la neuropathie périphérique est généralement causée par le ciblage d'[antigènes](#) spécifiques sur l'enveloppe du nerf (la myéline) par l'IgM circulante, entraînant un dysfonctionnement du nerf. Les symptômes peuvent être réduits avec gabapentin (Neurontin), pregabalin (Lyrica), amitriptyline (Elavil), des drogues opiacées, et autres. Ces médicaments masquent les symptômes mais ne ralentissent pas la progression de la NP. Le traitement de la neuropathie liée à l'IgM vise à réduire l'IgM circulante, habituellement soit par une [plasmaphérese](#) ou par une thérapie basée sur le rituximab, ces deux traitements sont expliqués un peu plus loin dans le chapitre de cette brochure intitulé : « Comment la Macroglobulinémie de Waldenström est-elle traitée et surveillée ? ».

Cryoglobulinémie signifie littéralement « anticorps froid dans le sang » et fait référence aux propriétés physiques et chimiques de l'anticorps impliqué. Les cryoglobulines précipitent à des températures inférieures à la température du corps et puis se dissolvent à nouveau en se réchauffant. La cryoglobulinémie est le plus souvent de causes inconnues mais peut parfois être associée à une maladie sous-jacente comme la MW. Le plus souvent, le type de cryoglobulinémie associé à la MW ne cause pas de symptômes tant que la concentration de l'anticorps n'atteint pas un certain niveau, à partir duquel il peut déclencher divers symptômes parce que l'anticorps précipité obstrue physiquement des petits vaisseaux sanguins. Lorsqu'ils existent, ces symptômes peuvent se manifester sous forme d'un bleuissement des mains et des pieds au froid, un phénomène de Raynaud (doigts et orteils blancs et insensibles au froid), purpura (marques pourpres sur la peau), saignements, ulcères et gangrène aux doigts et aux orteils. Les patients MW doivent subir un test de la cryoglobulinémie dès le diagnostic, car celle-ci peut compliquer le traitement et affecter le résultat des autres examens de laboratoire.

La Maladie des agglutinines froides est parfois confondue avec la cryoglobulinémie parce que les deux troubles sont provoqués par des anticorps (généralement du type IgM) qui réagissent à des températures basses. Cependant, les anticorps responsables de la maladie des agglutinines froides sont dirigés spécifiquement contre des protéines trouvées dans les propres globules rouges de l'individu. C'est cette caractéristique qui est responsable de l'une de ses manifestations principales : l'[anémie hémolytique](#). Les agglutinines froides sont naturellement présentes chez presque tout le monde, mais à des niveaux faibles qui causent rarement des problèmes. Des concentrations élevées peuvent provoquer une anémie parce que les globules rouges sont détruits plus rapidement que la [moelle osseuse](#) ne peut les remplacer. Les signes cliniques et symptômes de la maladie des agglutinines froides varient en fonction de la sévérité de cette maladie. Ils peuvent inclure le syndrome de Raynaud, les doigts et orteils douloureux, l'anémie, la fatigue, l'essoufflement, la jaunisse et l'urine foncée à cause de la présence d'[hémoglobine](#). Quelques-uns de ses symptômes, comme celui de Raynaud, sont similaires à ceux de la cryoglobulinémie, mais l'anémie hémolytique n'est pas une conséquence des cryoglobulines.

L'Amylose est un groupe de maladies causées par la présence d'une protéine anormale appelée amyloïde, dans divers tissus et organes du corps. La protéine amyloïde forme des fibres anormales qui peuvent nuire à certains tissus et organes ou compromettre leur fonctionnement normal. La protéine peut se déposer dans un secteur localisé ou être systémique (à travers tout le corps). Les tissus et organes les plus souvent impliqués sont les reins, le cœur, le tractus gastro-intestinal, les nerfs périphériques, et le foie. Les symptômes peuvent être très variés, suivant les tissus ou les organes où se dépose la protéine anormale. Les signes cliniques et les symptômes de l'amylose peuvent être flous, comme une faiblesse, de la fatigue, une perte de poids, l'essoufflement, des sensations anormales dans les pieds, l'augmentation de volume du foie ou de la rate, des hématomes, et de l'[anémie](#). Des signes et des symptômes plus spécifiques peuvent comporter un œdème des extrémités, l'augmentation du volume de la langue, le syndrome du canal carpien, une malabsorption alimentaire, un épaississement de la peau, une insuffisance cardiaque congestive, et une insuffisance rénale non expliquée.

Les patients MW peuvent avoir les reins, le système gastro-intestinal, l'œil ou la peau concernés par l'amylose. Les lésions osseuses sont peu fréquentes et rapportées dans moins de 5% des cas. Le rein est assez souvent concerné. Dans de rares cas, des tumeurs avec des cellules identiques aux cellules MW peuvent être rencontrées dans d'autres parties du corps comme la colonne vertébrale, les seins, les extrémités, etc.

Une autre complication peu fréquente de la MW est le [syndrome de Bing-Neel](#), qui se manifeste par une infiltration du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) des cellules MW ou par la [paraprotéine](#) IgM. Les complications du syndrome de Bing-Neel peuvent inclure une dégradation mentale, de la confusion, des perturbations visuelles, de l'irritabilité, une modification de la personnalité, des convulsions ou un coma.

COMMENT LA MW EST-ELLE DIAGNOSTIQUÉE ET SURVEILLÉE ?

Le diagnostic de MW est posé lorsqu'on constate une infiltration de la [moelle osseuse](#) par des [cellules lymphoplasmocytaires](#) ainsi que la présence d'une protéine monoclonale [IgM](#), quelle que soit sa concentration et avec la confirmation d'une [analyse immunophénotypique](#) ([cytométrie en flux](#) ou [immunohistochimie](#)) qui recherche des protéines superficielles spécifiques, appelées marqueurs CD (clusters de différenciation) sur les cellules lymphoplasmocytaires de la moelle osseuse¹⁶. Chaque type de cancer, y compris les cancers des [lymphocytes B](#) comme la MW, possède son propre schéma d'identification par des marqueurs CD et ce modèle aide à confirmer le diagnostic. Le schéma typique des CD pour la MW est CD19 +, CD20 +, CD5-, CD10-, CD22 +, CD23-, et CD79 + (+ signifie que le marqueur est présent sur la cellule, tandis que - signifie qu'il est absent) bien qu'une certaine variation de ce modèle habituel puisse exister¹⁷.

La présence de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse est déterminée à partir d'une [aspiration](#) et d'une [biopsie](#) de la moelle osseuse. Cette procédure nécessite de façon classique l'insertion d'une aiguille dans l'os et l'extraction d'un échantillon d'os et d'un peu de moelle osseuse, généralement sur l'arrière de la crête iliaque. Alors qu'une aspiration de moelle osseuse et une biopsie sont essentielles pour un diagnostic, souvent elles ne sont pas pratiquées dans la surveillance de la maladie en raison de leur nature invasive, excepté dans certaines circonstances comme un protocole d'essai clinique.

Des tests de laboratoire portant sur le sang, le sérum et l'urine sont également pratiqués lors d'un diagnostic. Des examens d'imagerie ([rayons-X](#), [CT scans](#) et [PET scans](#)) du thorax, de l'abdomen, du bassin ou d'autres régions peuvent mettre en évidence une augmentation du volume des ganglions, ou de la rate, ou des tumeurs des tissus mous. De récentes recommandations de la part du National Comprehensive Cancer Network suggèrent que des tests de réaction de polymérisation en chaîne spécifique de l'allèle AS-PCR (allele-specific polymerase chain reaction) soient réalisés lors du diagnostic pour révéler la présence de la mutation MYD88 L265P, ce qui peut être utile pour différencier la MW d'un [lymphome lymphoplasmocytaire](#) non-IgM, d'un autre lymphome à cellules B ou d'un [myélome multiple](#). Il est également proposé que les patients devant être traités avec Ibrutinib soient testés pour les mutations du gène CXCR4, étant donné que ces mutations peuvent impacter négativement la réponse au traitement¹⁸.

Le Tableau 2 regroupe les examens de laboratoire habituels qui peuvent être utilisés pour diagnostiquer ou surveiller la MW, ainsi que les valeurs de référence normales.

Les valeurs de référence des laboratoires ne sont pas complètement standardisées au niveau national et peuvent donc varier légèrement d'un laboratoire à l'autre. Certaines de ces valeurs varient en fonction de l'âge et du sexe. En général, les patients devraient suivre les tendances de leurs examens de laboratoire au fil du temps. Tous les résultats de laboratoire ont un degré inhérent d'imprécision, certains plus que d'autres et dépendent de la collecte d'échantillons, des techniques utilisées et de l'interprétation de la précision des résultats. Si un résultat d'examen de laboratoire est incertain, il doit être recommencé.

On trouvera plus d'information sur les examens de laboratoire dans la brochure *Macroglobulinémie de Waldenström tests médicaux*, disponible en téléchargement sur le site de l'IWMF à www.iwmf.com

Examen de sang	Unité	Valeur normale	Anormalité liée à la MW
Leucocytes (globules blancs)	milliers/mm ³	4 –10	peuvent être diminués
Polynucléaires neutrophiles	milliers/mm ³	2-7,5	peuvent être diminués
Polynucléaires éosinophiles	milliers/mm ³	0,04-0,5	peuvent être diminués
Polynucléaires basophiles	milliers/mm ³	0-0,2	peuvent être diminués
Lymphocytes	milliers/mm ³	1,5-4	normaux ou diminués
Monocytes	milliers/mm ³	0,2-1	peuvent être diminués
Hématies (globules rouges)	millions/mm ³	4,5-5,5	peuvent être diminués
Hémoglobine	g/dL	13-17	peut être diminuée
Hématocrite	g/dL	37-54	peut être diminué
Plaquettes	milliers/mm ³	150-500	peuvent être diminuées
Vitesse de sédimentation	mm/heure	0-20	augmentée
IgM	g/L	0,60-2,80	augmentée
Viscosité du sérum	ne	ne	peut être augmentée
Béta2 microglobuline	mg/L	< 2,5	peut être augmentée
g = gramme, mg = milligramme, mm = millimètre, mm ³ = millimètre cube, L = litre, dL= décilitre ne = examen non effectué en France.			

Tableau 2. Examens de laboratoire habituellement utilisés pour diagnostiquer et suivre l'évolution de la macroglobulinémie de Waldenström

COMMENT LA MW EST-ELLE TRAITÉE ?

Approche thérapeutique

Intervenir précocement dans le cours de la maladie en traitant un patient asymptomatique ne prolonge pas la survie, en conséquence, le traitement est différé jusqu'à l'apparition d'une maladie symptomatique. Certains patients ayant une augmentation de l'[IgM](#) ou du nombre de [cellules lymphoplasmocytaires](#) dans la [moelle osseuse](#) (mesurées en % de l'infiltration médullaire) peuvent rester stables et continuer à être longtemps asymptomatiques. Ces patients sont considérés comme ayant une MW indolente et sont en situation de *watch and wait* ([surveiller et attendre](#), NDT), qui signifie que l'état de leur maladie et leur santé sont surveillés régulièrement pour repérer des changements, parfois durant des années, avant qu'un traitement soit entrepris.

Les signes et les symptômes qui peuvent exiger le commencement du traitement sont les suivants: faiblesse, fatigue, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids, ganglions lymphatiques volumineux, forte augmentation du volume de foie ou de la rate, infiltration symptomatique d'un organe ou d'un tissu, [hémoglobine](#) inférieure à 10g/dL, numération plaquettaire inférieure à 100.000/ μ L, [hyperviscosité](#), [neuropathie périphérique](#) sévère, [cryoglobulinémie](#) symptomatique, [maladie des agglutinines froides](#), maladie hépatique liée à l'IgM et [amylose](#)¹⁹. Voir le paragraphe intitulé « Quels sont les signes et symptômes » pour la description de plusieurs de ces troubles.

Le traitement peut comporter un seul médicament (monothérapie) ou deux ou plus (traitement en combinaison). La plupart des études semble indiquer que les thérapies combinées sont plus efficaces, donnant des réponses meilleures et/ou durant plus longtemps.

Le traitement peut généralement être administré en hôpital de jour ou à domicile, par voie orale, en injections intramusculaires ou sous cutanée, ou en perfusions. Certains traitements exigent une prémédication la veille ou le jour du traitement de manière à minimiser les effets secondaires de son administration. Le traitement peut

aboutir à une suppression temporaire de la moelle osseuse et du système immunitaire, entraînant une diminution du nombre de cellules du sang et une vulnérabilité accrue aux infections. Un traitement de soutien peut s'avérer nécessaire pour réduire ces effets secondaires pouvant inclure des transfusions et des médications telles que des facteurs de croissance pour augmenter la production des [globules rouges](#) et blancs, des antibiotiques, des antiviraux et des antifongiques.

Les options de traitement disponibles comprennent : la [chimiothérapie](#), la [thérapie par anticorps monoclonaux](#), des [inhibiteurs du protéasome](#), des [agents immunomodulateurs](#), des [corticostéroïdes](#), et des thérapies ciblées comme des [inhibiteurs de l'activation des lymphocytes B](#), des procédés tels que des [plasmaphèreses](#), la [splénectomie](#) ([ablation de la rate](#), NDT), les radiations, ou la [greffe de cellules souches](#). De nouvelles thérapies émergentes telles que la [radio-immunothérapie](#), la [thérapie vaccinale](#), des thérapies utilisant les cellules CAR-T (Chimeric-Antigen Receptor T-cell, NDT) et les [inhibiteurs pour débloquent le système immunitaire contre les cellules tumorales](#) ([immune checkpoint inhibitors](#), NDT) sont actuellement étudiées en tant que nouvelles options de traitement. Chacune d'entre elles est présentée plus loin en détail.

En 2015, Imbruvica (ibrutinib) est devenu le premier traitement spécifiquement approuvé pour la MW par la FDA des Etats-Unis (Food and Drug Administration, NDT), et il a par la suite été approuvé par l'Agence européenne des médicaments (AEM) et Santé Canada. La plupart des autres traitements utilisés pour la MW ont auparavant déjà été approuvés pour des cancers apparentés tels que la [leucémie lymphoïde chronique](#), le lymphome, et le [myélome multiple](#). Une fois que les essais cliniques ont établi que ces traitements ont un profil de sécurité acceptable et sont efficaces pour les patients MW, ils peuvent être prescrits en utilisation hors indication dans la MW.

Les considérations individuelles des patients sont importantes lorsque l'on décide d'un traitement – il faut tenir compte d'une numération globulaire faible, de la nécessité d'un contrôle rapide de la maladie, de l'âge, de l'état général, des préférences du patient, et de l'éventualité d'une future greffe autologue de cellules souches.

Les thérapies basées sur rituximab sont préférées en traitement initial (de première ligne) pour beaucoup de patients MW. Elles comprennent les traitements avec cyclophosphamide comme DRC (dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide). La thérapie combinée R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, [doxorubicine](#), [vincristine](#) et prednisone) n'est plus considérée comme le choix de première ligne. Bendamustine et rituximab (BR) est maintenant une option primaire, particulièrement pour les patients avec une masse tumorale importante, et bortezomib seul ou en combinaison avec rituximab est approprié pour les patients avec des caractéristiques spécifiques de risque élevé comme l'[hyperviscosité](#), ou les patients plus jeunes qui pourraient vouloir éviter une thérapie avec [agent alkylant](#). Les combinaisons à base d'[analogues de nucléoside](#) ne sont pas recommandées en traitement de première intention mais demeurent une option pour les patients ayant une maladie en rechute ou réfractaire. Pour les patients qui peuvent être candidats à une thérapie avec agent oral unique, fludarabine oral (si disponible) est recommandée plutôt que chlorambucil²⁰.

La neuropathie est un symptôme pour un pourcentage significatif de patients MW, en conséquence les patients et leurs médecins doivent être informés que la neuropathie peut également être un effet secondaire significatif de certains schémas thérapeutiques, y compris ceux incluant bortezomib et thalidomide. La nécessité d'un examen approfondi d'évaluation des patients au vu du risque de développement ou d'aggravation d'une neuropathie doit être soulignée.

Les patients MW non traités ou en rechute peuvent souhaiter participer à des essais cliniques explorant de nouveaux agents ou de nouvelles stratégies de traitement. Hors essais cliniques, le choix d'une thérapie après rechute (appelée thérapie de sauvetage) dépend du traitement de première ligne utilisé, de la qualité et de la durée de la réponse obtenue, et d'autres variables comme l'âge, la tolérance à ce traitement initial, l'éligibilité à une [greffe de cellules souches](#), etc. Le réemploi d'une thérapie de première ligne avec un agent unique ou en combinaison est raisonnable si ce patient a obtenu une réponse d'une durée d'au moins 12 mois pour les patients

ayant eu de brèves réponses ou une résistance à la thérapie initiale, une thérapie de sauvetage peut utiliser des agents de classes différentes, utilisés seuls ou en combinaison²¹.

Le recours à une greffe de cellules souches pour la MW impose une évaluation plus étendue et une sélection individuelle des patients, visant prioritairement les patients avec une maladie à haut risque ou les patients jeunes ayant une maladie agressive. Les patients qui pourraient dans l'avenir être éligibles à une greffe autologue de cellules souches doivent être attentifs à ne pas utiliser des traitements pouvant endommager leurs cellules souches, comme les [analogues de nucléoside](#), avant que leurs cellules souches n'aient été collectées et conservées. Les agents convenant à des thérapies de première ligne peuvent être le rituximab seul ou combiné à cyclophosphamide, alors que les combinaisons à base de bortezomib peuvent convenir à des thérapies de sauvetage²².

Un résumé des options de traitement déjà approuvées ou faisant l'objet d'essais cliniques pour les patients MW est donné ci-après. Pour un examen plus complet, consulter les guides d'option de traitement (*Treatment Options Guides*, NDT) et les diverses fiches sur les traitements (*Facts Sheets on treatments*, NDT) disponibles en téléchargement sur le site de IWMM à l'adresse www.iwmm.com

Chimiothérapie

L'une des options les plus courantes utilisées dans le traitement de la MW a été la chimiothérapie, et le tableau 3 en énumère les médicaments sélectionnés.

Les [agents alkylants](#) couramment utilisés comprennent chlorambucil, cyclophosphamide et bendamustine. Les agents alkylants constituent l'une des premières classes de médicaments utilisés pour traiter le cancer, à partir des années 1940. Ce sont des médicaments non spécifiques qui ciblent les cellules à croissance rapide dans tout l'organisme, endommageant l'ADN à n'importe quel moment du cycle cellulaire. Ils n'affectent pas seulement les cellules malignes mais également les cellules à division rapide de la [moelle osseuse](#), la paroi de l'estomac et les follicules pileux, provoquant fréquemment [cytopénies](#), nausées et chutes capillaires. Les agents alkylants sont fréquemment utilisés en combinaison avec d'autres médicaments, tels que les [analogues de nucléoside](#), les [corticostéroïdes](#), et/ou les anticorps monoclonaux.

Le chlorambucil (chloraminophène) est l'un des plus anciens agents alkylants employés pour la MW. Il a provoqué des réponses mineures et partielles chez environ 60% des patients, cependant, les réponses complètes sont rares. Les réponses à une thérapie chlorambucil sont lentes et peuvent prendre de plusieurs mois à plus d'un an. Le médicament est administré oralement soit à faible dose journalière, soit de façon cyclique, ou à doses plus élevées administrées quotidiennement durant 7 jours et répétées toutes les 6 semaines. Le traitement est généralement administré jusqu'à ce que la diminution de l'[IgM](#) soit maximale et à un plateau de concentration stable. Le traitement est repris dès que les symptômes l'exigent. Son administration prolongée est associée à une augmentation du risque de développer des complications telles que la production de globules sanguins anormaux ou l'arrêt de leur production ([myélodysplasie](#)), ou une leucémie secondaire²³.

Cyclophosphamide est un traitement de base et a été utilisé dans différentes combinaisons avec d'autres agents tels que les [analogues de nucléoside](#), [vincristine](#), [doxorubicine](#), [corticostéroïdes](#), et/ou rituximab. Cyclophosphamide en thérapie combinée est très efficace dans la MW, avec des taux de réponses variant de 75 à 90%, et paraît entraîner un risque moindre de développer une [myélodysplasie](#) ou une leucémie secondaire que chlorambucil. En combinaison avec rituximab et dexaméthasone (DRC) il est maintenant considéré comme une option principale du traitement de la MW²⁴.

Bendamustine (Levact), bien que classé dans les agents alkylants, possède aussi quelques caractéristiques d'un analogue de nucléoside. Il a été développé dans l'ex-Allemagne de l'Est au cours des années 1960 mais ne fut pas approuvé aux USA pour les cancers des [lymphocytes B](#) avant 2008. Il est maintenant l'une des options utilisées

pour la MW, habituellement en combinaison avec rituximab, et s'avère très efficace, avec des taux de réponses de 85-95%. Actuellement on sait encore peu de chose concernant les effets à long terme de bendamustine sur les cellules souches de la moelle osseuse ou sur le risque de développer une [myélodysplasie](#) ou des cancers secondaires. Il convient de l'utiliser avec prudence chez les patients pour qui une [greffe de cellules souches](#) peut être considérée comme une option possible de futur traitement²⁵.

Les analogues de nucléosides puriques imitent des blocs de construction de l'ADN qui, lorsqu'ils sont incorporés dans l'ADN de cellules cancéreuses qui se développent rapidement, stopperont leur duplication. Les plus habituellement utilisés pour traiter la MW sont : fludarabine (Fludara) et cladribine ou 2CdA (Leustatin). Les analogues de nucléosides puriques sont aussi utilisés dans diverses combinaisons avec d'autres agents, comme les alkylants, les [corticostéroïdes](#) et/ou les anticorps monoclonaux.

Fludarabine et cladribine ont chacun leurs champions parmi les cliniciens qualifiés, et il n'y a pas d'indication claire sur celui qui serait supérieur pour le traitement de la MW. La plupart des médecins se tournent vers les médicaments qui leur sont les plus familiers. Fludarabine est plus généralement utilisé en Europe où il peut être commodément donné sous forme orale. Les réponses différées sont très fréquentes avec fludarabine, et il n'est pas inhabituel de voir les [IgM](#) d'un patient continuer à diminuer dans les 6-12 mois suivant le traitement. Cladribine procure généralement une diminution globale de l'IgM plus rapidement que fludarabine, mais provoque une myélosuppression plus importante et n'est généralement pas utilisé aujourd'hui.

Les analogues de nucléosides puriques, particulièrement en thérapie combinée, procurent aux patients des taux de réponses de 60-95%, et les réponses ont tendance à durer. L'un des plus fréquents de leurs effets secondaires est l'arrêt de la production des cellules sanguines par la [moelle osseuse](#). Cet effet secondaire augmente le risque de contracter une infection. Généralement la production des cellules sanguines reprend avec l'arrêt du traitement, bien qu'il puisse exister une prolongation de suppression des lymphocytes T. Le risque est plus élevé de développer une [myélodysplasie](#) ou une leucémie secondaire chez les patients MW traités avec les analogues de nucléosides puriques. Il peut y avoir aussi une augmentation des *transformations* en un lymphome plus agressif après traitement avec ces agents.

Si une greffe autologue de cellules souches est envisagée, il convient de ne pas traiter auparavant avec des analogues de nucléosides puriques en raison de leur effet sur la possibilité de collecter un nombre suffisant de [cellules souches hématopoïétiques](#) nécessaires pour la réussite d'une greffe.

NOM GÉNÉRIQUE (NOM COMMERCIAL)	MODE D'ADMINISTRATION	EFFETS SECONDAIRES HABITUELS
Agents alkylants :		
Chlorambucil (Chloraminophène)	Orale	Nausées, diminution des cellules sanguines, fatigue, éruption cutanée
Cyclophosphamide (Endoxan)	Orale ou perfusion	Nausées, vomissements, diminution des cellules sanguines, fatigue, perte de cheveux, décoloration des ongles ou de la peau, irritation de la vessie
Bendamustine (Levact)	Perfusion	Nausées, vomissements, diminution des cellules sanguines, augmentation de la bilirubine, fatigue, diarrhée, éruptions cutanées
Analogues de nucléoside		
Fludarabine (Fludara)	Orale ou perfusion	Nausées, diminution des cellules sanguines, fatigue, neurotoxicité, infections, éruptions cutanées
Cladribine ou 2CdA (Leustatin)	Perfusion	Nausées, diminution des cellules sanguines, fatigue, infections, éruptions cutanées

Tableau 3. Sélection d'agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström

Thérapie par anticorps monoclonaux

La thérapie par anticorps monoclonaux est basée sur l'emploi d'anticorps identiques qui sont conçus et fabriqués en laboratoire en grandes quantités et qui sont dirigés contre un [antigène](#) spécifique se trouvant à la surface de la cellule cible. Une fois que l'anticorps monoclonal s'est accroché à la surface de la cellule cible, il peut soit détruire directement la cellule soit activer le système immunitaire de l'organisme pour la détruire. Les anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la MW sont énumérés dans le tableau 4.

Alemtuzumab (Campath) est un anticorps qui cible l'antigène CD52 exprimé sur les cellules MW et sur les [mastocytes](#), que l'on trouve souvent associés aux cellules MW dans la moelle osseuse. Les résultats initiaux ont montré que ce traitement peut être utile dans la MW, bien que sa toxicité soit un problème majeur. Cette thérapie est très immunosuppressive et il en résulte de sérieuses infections. Alemtuzumab est rarement utilisé pour la MW.

Rituximab (Mabthera) est un anticorps monoclonal ciblant l'antigène CD20 situé sur de nombreuses cellules lymphoïdes cancéreuses (ainsi que sur les lymphocytes B normaux) et il est efficace dans le traitement de plusieurs types de lymphomes. Il est maintenant utilisé dans presque tous les traitements de la MW, soit seul soit en combinaison avec d'autres agents. Des réponses à la thérapie rituximab seul pour la MW ont été rapportées dans 40% de patients ou plus, et une administration plus étendue est associée à des taux de réponses plus élevés. Rituximab est utilisé comme traitement de première ligne dans la MW parce qu'il est moins toxique que les [agents alkylants](#) et les [analogues de nucléoside](#). L'effet secondaire le plus caractéristique de rituximab survient durant la première perfusion du produit, lorsque les patients peuvent éprouver des frissons ou de la fièvre. Les perfusions suivantes causent habituellement moins d'effets secondaires.

Si un patient MW ayant des [IgM](#) élevés et/ou une hyperviscosité choisit de suivre un traitement rituximab, son médecin doit être informé de l'existence d'un phénomène connu sous le terme « flare » rituximab, qui provoque une augmentation rapide mais temporaire d'IgM, pouvant conduire à un accroissement de la viscosité sérique ou à d'autres complications liées à l'IgM²⁶. Ceci ne signifie pas un échec du traitement. Un patient à risque pour cette complication devrait être suivi de très près lorsqu'il entreprend un traitement rituximab ou devrait envisager de recourir à une [plasmaphérèse](#) auparavant pour réduire son taux d'IgM.

Rituximab seul peut être envisagé en première intervention pour des patients ayant une faible neuropathie liée à l'IgM. Chez les patients ayant une neuropathie modérée à sévère, les combinaisons à base de rituximab peuvent être envisagées.

Quelques études ont suggéré qu'une *thérapie de maintenance* rituximab puisse prolonger la *survie sans progression* et augmenter la durée avant le prochain traitement chez les patients avec certains lymphomes à *lymphocytes B*, en particulier le lymphome folliculaire. À ce jour elle n'apparaît pas augmenter la *survie globale*²⁷²⁸. Bien que les protocoles varient, la maintenance habituelle correspond à une perfusion de rituximab seul, tous les deux ou trois mois, durant un à deux ans ou plus, succédant au premier schéma thérapeutique. Alors que quelques médecins se font les avocats de l'emploi de la maintenance rituximab pour la MW, il n'existe pour le moment aucune étude clinique qui confirme une augmentation de la survie sans progression ou de la survie globale chez les patients MW.

Il existe plusieurs anticorps de seconde et troisième génération similaires à rituximab qui ciblent également l'antigène CD20 sur les lymphocytes B mais qui ont été conçus pour améliorer l'efficacité ou réduire les effets secondaires associés à rituximab. Récemment, ofatumumab (Arzerra) et obinutuzumab (Gazyva) ont été approuvés pour certains cancers des lymphocytes B. Ofatumumab est utilisé chez les patients MW qui ne peuvent pas tolérer rituximab, mais il présente les mêmes risques de « flare » que rituximab.

Des anticorps monoclonaux ciblant les *antigènes* de surface, tels que CD19, CD38, CD40 et CD70, sont également en cours de développement pour leur utilisation dans les lymphomes à lymphocytes B et le *myélome multiple*, et certains d'entre eux sinon tous pourront un jour être utilisés dans le traitement de la MW.

NOM GÉNÉRIQUE (NOM COMMERCIAL)	FORME D'ADMINISTRATON	EFFETS SECONDAIRES HABITUELS
Alemtuzumab (Campath)	Perfusion ou injection	Essoufflement, frissons, rougeurs faciales, fatigue, fièvre, maux de tête, chute de tension, nausées, vomissements, démangeaisons, chute de la numération globulaire, infections
Rituximab (Mabthera)	Perfusion	Essoufflement, frissons, rougeurs faciales, fatigue, fièvre, maux de tête, chute de tension, nausées, vomissements, infections
Ofatumumab (Arzerra)	Perfusion	Essoufflement, frissons, rougeurs faciales, fatigue, fièvre, maux de tête chute de tension, nausées, démangeaisons, infections

Tableau 4. Sélection d'anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström

Inhibiteurs du protéasome

Bortezomib (Velcade) est le premier d'une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs du protéasome et donne des taux de réponse d'environ 40% en agent utilisé seul, et 65-85% en thérapie combinée. Il donne également des réponses rapides. Un protéasome est une grosse protéine complexe, présente à l'intérieur de la plupart des cellules, qui dégrade les protéines inutiles ou endommagées. La dégradation de telles protéines est un processus cellulaire normal, nécessaire et rationnel. L'interruption de la dégradation normale des protéines par un inhibiteur du protéasome permet à certaines protéines de la cellule de s'accumuler en « déchets » jusqu'au point d'interférer avec les fonctions cellulaires et de conduire à la mort de la cellule (apoptose). Les cellules normales s'avèrent plus aptes que les cancéreuses à tolérer le médicament sans difficulté significative.

Les effets secondaires de Bortezomib comprennent des dépressions médullaires temporaires, des vertiges, des diarrhées et en particulier des neuropathies périphériques²⁹. Une [prophylaxie](#) contre le zona est particulièrement recommandée durant le traitement. Des essais cliniques utilisant des schémas de dosages modifiés (une fois par semaine au lieu de deux) de Bortezomib avec rituximab et/ou dexaméthasone ont réduit l'incidence et la sévérité de la neuropathie périphérique³⁰⁻³¹. Bortezomib administré en injection sous-cutanée plutôt qu'intraveineuse aboutit à moins de neuropathies chez des patients à myélome multiple³², mais aucun essai clinique n'a été conduit pour confirmer ce résultat chez les patients MW.

Carfilzomib est un nouvel inhibiteur du protéasome qui a été évalué en combinaison avec rituximab et dexaméthasone (CaRD) dans des essais cliniques avec des patients MW et représente une nouvelle option de thérapie pour la MW, basée sur un inhibiteur de protéasome qui ne provoque pas de neuropathie périphérique. Des inhibiteurs du protéasome oraux, comprenant ixazomib et oprozomib sont également développés et testés.

Médicaments immunomodulateurs (IMiDs)

Les médicaments immunomodulateurs (IMiDs) détruisent les cellules tumorales par quatre mécanismes d'action : ils affament les cellules tumorales en interdisant le développement de vaisseaux sanguins qui les alimentent, ils augmentent les propriétés qu'ont les lymphocytes T et les cellules tueuses naturelles de détruire les cellules tumorales, ils bloquent certaines des interactions entre les cellules tumorales et d'autres cellules de l'environnement de la [moelle osseuse](#) et finalement ils semblent tuer directement les cellules tumorales par un mécanisme non encore entièrement compris.

Le médicament immunomodulateur le mieux connu est thalidomide (Thalomid) qui a été à l'origine développé dans les années 1950 en tant que sédatif, mais qui a été retiré du marché quand on a découvert qu'il était responsable de malformations congénitales. On a découvert plus tard qu'il était efficace dans le traitement du [myélome multiple](#), une maladie étroitement apparentée à la MW. Il a montré un taux de réponse de 70 % quand il était utilisé en combinaison avec Rituximab pour la MW, mais son effet indésirable principal est la neuropathie périphérique. Il n'est pas un choix pour un premier traitement, sauf chez les patients qui ont une [cytopénie](#) grave.

Plusieurs médicaments de type thalidomide plus récents ont été développés, comme lenalidomide (Revlimid) et pomalidomide (Actimid). Ceux-ci donnent lieu à moins de neuropathies périphériques, cependant, une étude a indiqué que le traitement avec lenalidomide (en combinaison avec rituximab) semblait causer un début d'[anémie](#) rapide chez les patients MW³³. Pomalidomide a reçu l'agrément pour les patients avec un [myélome multiple](#) qui se sont avérés réfractaires à deux schémas de traitement par chimiothérapie.

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes comme prednisone ou dexaméthasone sont rarement utilisés seuls dans le traitement de la MW. Les corticostéroïdes ou une combinaison [agent alkylant](#) et corticostéroïde peuvent se révéler bénéfiques chez les personnes qui ont également ou qui développent certaines complications hématologiques telles que l'[anémie hémolytique](#) auto-immune, qui peut être associée à la MW. Les effets secondaires sont courants et sont dépendants du dosage et la longueur du traitement. Malgré les effets secondaires potentiels d'un traitement à long terme, leur utilisation dans une thérapie à court terme en combinaison avec des anticorps monoclonaux ou des agents de [chimiothérapie](#) est une pratique répandue.

Thérapies ciblées sur les inhibiteurs de voies des cellules B

Il y a plusieurs voies de signalisation cellulaire dans les [lymphocytes B](#) qui peuvent influencer leur développement et leur survie. Certaines des protéines dans ces voies peuvent être surexprimées ou sous-exprimées dans les cellules malignes et cette expression anormale peut impacter le développement des cellules malignes. Etant donné que les inhibiteurs des voies cellulaires sont mieux ciblés, ils ont des effets secondaires systémiques moins importants que dans le cas de [chimiothérapie](#) et ils ne sont pas dangereux pour les cellules souches. La plupart de ces traitements se prennent par voie orale.

Un nouveau traitement de ce type est l'ibrutinib (Imbruvica), une thérapie par voie orale, ciblant la voie Bruton's tyrosine kinase (BTK), qui est importante dans le développement et l'activation des [lymphocytes B](#). Imbruvica a été approuvé par la FDA (Food and Drug Administration, NDT) aux Etats-Unis, par l'Agence européenne des médicaments, et par Santé Canada comme traitement destiné aux patients MW, en priorité pour ceux qui sont en rechute/réfractaires à d'autres traitements, bien qu'il ait été également évalué en tant que traitement de première ligne. C'est le premier médicament à être spécifiquement approuvé pour le traitement de la MW. De nouveaux inhibiteurs BTK sont en train d'être développés, parmi ceux-ci ACP-196 (acalabrutinib) et BGB-3111.

Plusieurs autres agents relativement récents modifient les voies de signalisation des lymphocytes B et ont été ou seront testés lors d'essais cliniques sur des patients MW. Certains présentent des résultats prometteurs. Everolimus ou RAD001 (Afinitor) ciblent la voie mTOR et a été ajouté à la liste des recommandations du NCCN (National Comprehensive Cancer Network, NDT) en tant que thérapie pour les patients MW en rechute³⁴. Venetoclax (Venclexta) cible la protéine du lymphome à cellules B (BCL-2), qui favorise la croissance des cellules cancéreuses et qui est surexprimée dans plusieurs cancers hématologiques. Ce traitement est en train d'être testé sur des patients MW.

Etant donné que les voies cellulaires sont complexes et fréquemment redondantes, il est possible qu'à l'avenir les protocoles de traitement consistent en un ou plusieurs de ces nouveaux agents combinés avec des agents plus anciens tels que des anticorps monoclonaux ou des corticostéroïdes.

Plasmaphérèse

La plasmaphérèse implique l'enlèvement du sang du corps, la séparation et le retrait de la partie liquide du sang (plasma), le remplacement du plasma (habituellement par de l'[albumine](#) et des solutions de chlorure de sodium), et la restitution des composants restants du sang à l'organisme. La plasmaphérèse peut être vue comme une forme de dialyse dont le but primaire est "d'extraire" ou extraire l'[IgM](#) (qui est dans le plasma) de la circulation.

La plasmaphérèse est largement utilisée pour réduire les symptômes associés au syndrome d'[hyperviscosité](#). En général, on la met en œuvre juste avant ou en même temps que la [chimiothérapie](#), cependant, quelques patients ont été traités avec succès avec seulement des plasmaphérèses, particulièrement s'ils ne peuvent pas tolérer des traitements plus toxiques. Si elle est le seul traitement, la plasmaphérèse doit être répétée fréquemment pour maintenir des niveaux d'IgM acceptables, parce que la procédure n'a aucun effet sur la croissance et la survie des cellules MW.

Le traitement de la neuropathie liée à l'IgM peut aussi comporter une séance de plasmaphérèse suivie par un autre traitement.

Splénectomie

L'exérèse chirurgicale de la rate (splénectomie) a été parfois utile pour réduire la concentration en [IgM](#) dans des cas particuliers après l'échec de la [chimiothérapie](#). Habituellement la splénectomie n'est envisagée que pour

soulager les symptômes d'une rate significativement augmentée de volume et pour traiter certaines anomalies de l'hémogramme (numération et formule sanguine), notamment des [plaquettes](#) sanguines particulièrement basses (thrombocytopénie).

Radiothérapie

Le traitement par radiothérapie a été utilisé dans la MW, principalement pour la réduction sélective et ciblée de ganglions hypertrophiés et dans des cas rares de tumeurs se développant dans d'autres sites, telle la colonne vertébrale. L'irradiation corporelle totale n'est pas utilisée dans la gestion de la MW.

Greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches est réalisable dans la MW et elle s'est montrée efficace chez les patients les plus jeunes avec une maladie en rechute ou quand la maladie n'a pas répondu à plusieurs lignes précédentes de traitement. Cependant, il y a des risques associés à la greffe.

La greffe autologue ré-infuse au patient ses propres [cellules souches hématopoïétiques](#) collectées avant qu'il ait reçu la [chimiothérapie](#) à haute dose destinée à détruire les cellules tumorales de sa [moelle osseuse](#). La greffe allogénique de cellules souches utilise les cellules souches d'un donneur qui peut être un membre de sa famille (habituellement) ou qui ne lui est pas apparenté. Un type plus récent de greffe allogénique de cellules souches dites non-myéloablative ou greffe "mini-allo" ne débarrasse pas complètement la moelle osseuse du receveur des cellules tumorales avant l'infusion des cellules souches. On estime que les cellules souches du donneur reconnaîtront toutes les cellules tumorales restantes dans la moelle comme si elles étaient des cellules étrangères et les détruiront. La mini-allo greffe est moins toxique qu'une greffe allogénique classique et le temps de récupération a tendance à être moindre.

Les principaux effets toxiques d'une greffe de cellules souches surviennent parce que le système immunitaire du patient est sévèrement diminué pendant le processus et après pendant un certain temps. Parce qu'une greffe allogénique utilise des cellules souche de donneur, il y a aussi un risque de complications sérieuses avec la *maladie du greffon contre l'hôte (GVHD)*, qui survient quand les cellules immunitaires du donneur perçoivent les cellules du receveur comme étant étrangères et les attaquent. La maladie du greffon contre l'hôte peut être aiguë ou chronique. La GVHD tant aiguë que chronique entraîne un risque accru de plusieurs complications, à cause de la GVHD elle-même ou des médicaments immunosuppresseurs utilisés pour la traiter. La greffe allogénique de cellules souches est rarement recommandée pour la MW.³⁵

Une option à envisager pour les plus jeunes patients est la collecte de leurs cellules et « l'entreposage » de leurs propres cellules souches pour une future greffe possible, parce qu'elles peuvent être préservées sans risque pendant 20 ans ou plus. Les patients qui envisagent de conserver leurs cellules souches ou qui envisagent une greffe devraient éviter de prendre certains traitements auparavant, tout spécialement les [analogues de nucléoside](#), qui peuvent nuire au recueil d'un nombre suffisant de cellules souches.

QUELS SONT LES TRAITEMENTS ÉMERGENTS DANS LA MW ?

Un certain nombre de schémas thérapeutiques et traitements nouveaux sont actuellement à l'étude, dont quelques-uns seront traités ici. Reste à savoir comment ceux-ci pourront faire partie du protocole de traitement pour la MW dans l'avenir.

Radio-immunothérapie

La *Radio-immunothérapie* combine un [anticorps monoclonal](#), comme rituximab ou un agent semblable, avec une particule radioactive, appelée radio-isotope. Cet anticorps radio-isotope cible et se lie à l'[antigène](#) présent sur les [lymphocytes B](#), et délivre une dose de radiations aux cellules ciblées. De très bons résultats ont été obtenus en utilisant la radio-immunothérapie dans certains lymphomes, y compris un nombre significatif de réponses complètes. La difficulté d'utilisation de ces agents est liée au fait que les patients qui ont un envahissement très important de la [moelle osseuse](#) ne peuvent pas les recevoir sans aboutir à une suppression significative de la moelle osseuse. Cela survient parce que les particules radioactives détruisent aussi les cellules normales environnantes dans la moelle osseuse. Actuellement, la radio-immunothérapie n'est pas utilisée pour le traitement de la MW.

Thérapie vaccinale

La plupart des personnes connaissent les vaccins qui sont utilisés pour prévenir des maladies infectieuses telles que la rougeole, les oreillons, la poliomyélite, etc. Les vaccins qui sont développés pour les lymphomes diffèrent en ce qu'ils sont conçus pour traiter une maladie établie plutôt que pour la prévenir. Un vaccin de lymphome est fait individuellement à partir des propres cellules tumorales du patient et il est ciblé vers un ensemble particulier d'[antigènes](#), ou [idiotype](#), trouvé seulement sur la surface des cellules tumorales. Le vaccin stimule alors les lymphocytes T du système immunitaire du patient pour qu'ils cherchent et détruisent les cellules tumorales. Le vaccin est habituellement administré après le traitement conventionnel. Une fois que le volume tumoral a été réduit et que le patient a obtenu une réponse, le vaccin est administré chaque mois pendant une période pouvant atteindre six mois pour prévenir un retour de la maladie. Les expérimentations cliniques réalisées avec quelques lymphomes indolents, dont la MW, sont en cours qui incitent à un optimisme prudent quant à leur efficacité.

Thérapie utilisant les cellules T réceptrices de l'antigène chimérique (Cellule T CAR)

Il s'agit d'un nouveau type prometteur d'immunothérapie à cellules T qui est utilisé avec un certain succès contre certaines tumeurs solides comme le mélanome et les cancers hématologiques tels que la leucémie.

Dans ce type de traitement, les [cellules T](#) sont collectées chez un patient par aphérèse (un procédé similaire à la [plasmaphérèse](#)). Ils sont envoyés dans un laboratoire où ils sont génétiquement modifiés pour produire des Récepteurs d'Antigène Chimériques (CARs) sur leur surface. Les CARs sont des protéines qui permettent aux lymphocytes T de reconnaître un [antigène](#) sur les cellules tumorales du patient, et les cellules T remaniées sont appelées cellules T CAR. Les cellules T CAR sont cultivées en laboratoire afin d'augmenter leur quantité jusqu'à plusieurs millions, après quoi elles sont réintroduites dans la circulation sanguine du patient. Les Récepteurs d'Antigène Chimérique (CARs) sur la surface des cellules T reconnaissent les cellules tumorales dans le corps du patient et les attaquent. Ils peuvent rester dans le corps longtemps après que la perfusion soit terminée et peuvent se prémunir contre la récurrence, ce qui entraîne fréquemment des rémissions à long terme. Plusieurs essais cliniques avec des cellules T CAR sont ouverts aux patients WM.

Inhibiteurs de point de contrôle immunitaire

Les cellules cancéreuses peuvent fabriquer des protéines qui interfèrent avec la capacité des lymphocytes T à reconnaître et à attaquer le cancer, en d'autres termes elles « freinent » les lymphocytes T. Les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont des substances qui suppriment les « freins » sur les lymphocytes T et leur permet de tuer les cellules cancéreuses de façon plus efficace. Des exemples de ce type de traitement sont nivulomab (Opdivo) et pembrolizumab (Keytruda). Les chercheurs envisagent d'utiliser ces inhibiteurs de point de contrôle immunitaire pour les patients MW.

COMMENT LA RÉPONSE AU TRAITEMENT EST-ELLE MESURÉE ?

Les recommandations suivantes ont été développées pour déterminer le niveau de réponse au traitement par un groupe de consensus d'experts de la MW. Ces recommandations fournissent une méthode uniforme pour mesurer les réponses et annoncer les résultats des expérimentations cliniques.

- la maladie en progression est caractérisée par une augmentation de l'[IgM](#) monoclonale sérique de 25 % ou plus et confirmée par une deuxième mesure, et/ou par la progression de signes ou symptômes cliniquement significatifs.
- La maladie stable est définie par la présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, moins de 25 % de réduction ou moins de 25 % d'augmentation de l'IgM monoclonale du sérum par rapport au dosage de base, aucune augmentation du volume des ganglions ou de la rate s'ils étaient présents au départ et aucun nouveau signe ou symptôme cliniquement significatif.
- Une réponse mineure est définie par la présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, une réduction de l'IgM monoclonale du sérum égale ou supérieure à 25 %, mais inférieure à 50 % et aucun nouveau signe ou symptôme d'activité de la maladie.
- Une réponse partielle est définie par la présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, une réduction de l'IgM monoclonale sérique égale ou supérieure à 50 %, mais inférieure à 90 %, une diminution du volume de la rate ou des ganglions s'ils étaient volumineux au départ et aucun nouveau signe ou symptôme d'activité de la maladie.
- Une très bonne réponse partielle est définie par la présence d'une protéine IgM monoclonale détectable, une réduction égale ou supérieure à 90 % de l'IgM du sérum, la disparition complète de l'augmentation de volume de la rate ou des ganglions s'ils étaient volumineux au départ, et aucun nouveau signe ou symptôme d'activité de la maladie.
- Une réponse complète est déterminée par l'absence d'IgM monoclonale dans le sérum, un niveau normal d'IgM sérique, un myélogramme et une [biopsie de moelle](#) normale et la disparition de l'augmentation de volume des ganglions ou de la rate, si ces symptômes existaient à la base.³⁶

QUELS SONT LES ESSAIS CLINIQUES ? Y EN A-T-IL POUR LA MW ?

Les essais cliniques sont des travaux de recherche conçus pour répondre aux questions concernant les maladies et les nouveaux moyens pour les traiter. Plusieurs types différents d'essais cliniques pour le cancer sont disponibles, y compris le traitement, la prévention, le dépistage et la qualité de la vie ou des essais de soins de soutien. Les essais de traitement sont conçus pour évaluer de nouveaux traitements comme de nouveaux médicaments ou de nouvelles combinaisons de médicaments. Les tests de prévention sont conçus pour évaluer les façons de diminuer le risque de développer le cancer. Les essais de dépistage sont faits pour trouver la meilleure façon de diagnostiquer le cancer. Enfin, les essais sur la qualité de la vie et soins de soutien identifient les façons d'améliorer le confort et la qualité de vie des personnes qui ont un cancer.

Les essais de phase I constituent la première étape pour tester un nouveau traitement chez l'humain. Les chercheurs évaluent quels dosages sont sûrs, comment les nouveaux agents devraient être administrés (par la bouche, en perfusion dans une veine, en injection par voie sous-cutanée ou dans un muscle) et combien de fois les médicaments doivent être donnés au patient. Les chercheurs contrôlent principalement des effets secondaires nocifs. La dose du nouveau traitement ou de la nouvelle technique sont augmentée progressivement. La dose la plus haute avec un niveau acceptable d'effets secondaires est choisie comme appropriée aux futures

investigations. Les essais de phase I n'entraînent habituellement qu'un nombre limité de patients et sont souvent effectués dans quelques grands centres médicaux universitaires.

Les essais de phase II essaient de déterminer si le nouvel agent ou la nouvelle technique fonctionne pour un type spécifique de cancer et continuent à étudier sa sécurité et son efficacité.

Les essais de phase III comparent les résultats de traitements de patients prenant le nouveau traitement avec les résultats d'autres qui prennent le traitement standard. Les participants sont affectés de façon aléatoire au groupe de traitement standard (aussi appelé groupe contrôle) ou au groupe avec le nouveau traitement. Cette méthode, appelée randomisation, aide à éviter les biais et apporte l'assurance que des choix humains ou d'autres facteurs n'affectent pas les résultats de l'étude. Dans la plupart des cas, les tests de phase III ne sont engagés que si les phases I et II se sont révélées prometteuses. Les essais de phase III incluent souvent un grand nombre de participants.

Les essais de phase IV se situent après qu'un traitement a été approuvé et est commercialisé. Le fabricant du médicament continue à évaluer les effets secondaires, les risques et les bénéfices sur une plus longue période de temps et chez un plus grand nombre de personnes que dans la phase III d'essais cliniques. À cause de la petite population de patients MW, les essais de phase III et de phase IV concernant la MW sont très rares.

Les détails de l'essai clinique, y compris les avantages, les inconvénients et des effets secondaires possibles concernant le traitement, doivent être compris par le participant avant qu'il ou elle s'engage dans un essai clinique. Une personne engagée dans un essai clinique peut se retirer de l'essai à tout moment.

Plus d'essais cliniques sont mis à la disposition des patients MW plus on en apprend sur la biologie et la génétique de la maladie et plus de traitements ciblés seront développés. Il est donc important d'obtenir l'information la plus actuelle à partir de ressources régulièrement mises à jour. L'information spécifique sur des essais cliniques qui recrutent des patients MW peut être trouvée sur le site des Instituts nationaux de santé, pour les Etats-Unis à <https://www.clinicaltrials.gov/> ; pour l'Europe voir les essais cliniques sur les maladies rares dans le registre Orphanet à http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/ResearchTrials_ClinicalTrials.php?lng=FR ; pour la France voir le registre des essais cliniques de l'institut national du cancer à <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-clinique/Le-registre-des-essais-cliniques>

QUE PEUVENT FAIRE LES PATIENTS POUR S'AIDER EUX-MÊMES ?

Dans la mesure où elle ou il en est capable, tout patient MW devrait essayer de devenir compétent sur la maladie, partenaire avec son médecin dans la gestion de sa maladie, et être proactif dans le signalement des problèmes. Cela signifie qu'au minimum, les patients nouvellement diagnostiqués devraient essayer d'être vigilants quant aux signes et symptômes et surveiller les analyses de sang qui pourraient indiquer une progression de la maladie. Les patients en traitement devraient être attentifs aux effets secondaires possibles liés au traitement. Les patients devraient absolument se familiariser avec certains termes médicaux, tests, et traitements qui s'appliquent à la MW.

Une des décisions les plus importantes qu'un patient MW peut prendre est de choisir un médecin pour gérer sa maladie. Cette personne devrait être diplômée en hématologie-oncologie et idéalement être familiarisée avec la MW. Un patient et son médecin devraient partager une philosophie de traitement identique. Certains médecins sont plus agressifs en matière de traitement tandis que d'autres peuvent être plus conservateurs dans leur approche et pencher vers les traitements plus anciens, mieux connus. L'attitude d'un patient envers la maladie et envers le traitement devrait être semblable à celle de son médecin traitant.

Notamment dans les premiers moments après le diagnostic ou compte tenu du traitement, un patient devrait mettre ses questions et ses préoccupations par écrit pour pouvoir les aborder pendant les rendez-vous. Il peut

être utile d'avoir un accompagnant présent qui pourra enregistrer les réponses, parce qu'il peut être difficile pour un patient d'absorber et se rappeler toute la nouvelle information qui lui a été communiquée.

Beaucoup de patients trouvent utile de garder l'historique de leurs résultats d'analyses de sang dans le temps, dans la mesure où les tendances sont très importantes dans le contrôle de l'état de la maladie. Cela pourrait être sous forme d'un dossier de fichiers, d'un bloc-notes, ou d'un tableau informatique.

Les patients peuvent trouver utile de demander un deuxième avis d'un expert MW, surtout au moment d'envisager un traitement. Étant donné la rareté de la MW, il n'est pas rare de voir des médecins locaux qui n'ont jamais traité la maladie et beaucoup n'ont pas le temps pour faire toute la recherche nécessaire pour se tenir informés sur les derniers traitements. L'IWMF met à disposition sur son site Web www.iwmf.com une liste d'experts internationaux. Après avoir obtenu un deuxième avis, un patient MW peut choisir d'être traité par son oncologue local, s'il est d'accord, pour suivre les recommandations fournies par l'expert consulté.

Il n'y a aucun régime spécial ou substances diététiques qui puissent être utilisés pour traiter la MW. Au lieu de cela, les patients devraient suivre des recommandations pour une santé optimale, à savoir un régime équilibré sain, riche en fruits et légumes et pauvre en produits gras, sucre, et viande rouge, adopter un programme régulier d'exercices en concertation avec un médecin et tenir compte qu'ils ont un risque d'infections augmenté, particulièrement pendant un traitement, et prendre les mesures appropriées pour réduire les risques. C'est important aussi pour les patients de dormir suffisamment.

Les patients qui recherchent des médicaments complémentaires et alternatifs devraient être très prudents dans leur utilisation. L'utilisation des méga-vitamines, des médicaments en vente libre, et des prétendus aliments remèdes naturels devraient toujours être discutée avec son médecin. Certaines de ces substances peuvent changer l'efficacité de traitements conventionnels pour la maladie ou peuvent empirer des effets secondaires de traitement. Alors que certaines thérapies complémentaires et alternatives, comme le yoga ou la méditation, sont utiles en traitant les questions psychologiques associées à un problème de santé chronique, d'autres thérapies prétendument alternatives peuvent se révéler potentiellement nuisibles. Pour plus d'information sur les traitements complémentaires et alternatifs, visitez le site internet du centre national de la santé pour les médecines alternatives et complémentaires (Health National Center for Complementary and Alternative Medicine, NDT) à <http://nccam.nih.gov>

Les patients peuvent chercher l'information et le soutien d'autres personnes qui ont la maladie, et l'IWMF a un réseau de groupes de soutien et d'affiliés aux Etats-Unis et au niveau international. L'IWMF soutient un réseau d'assistance téléphonique appelé la LIFELINE qui traite des sujets qui intéressent spécialement les patients MW, et elle soutient un site de discussion sur Internet pour les patients et ceux qui les aident. L'IWMF organise aussi un Forum Éducatif annuel qui se déroule dans des lieux différents des Etats-Unis. Pendant ce Forum, patients et aidants ont l'occasion d'écouter et d'interagir avec des experts de la recherche et du traitement de la MW. Une information détaillée sur ces programmes est disponible à www.iwmf.com

La section suivante de ce livret intitulée "Quelles sont les autres ressources disponibles ?" propose diverses possibilités aux patients afin d'obtenir plus d'information et de ressources pour les aider à faire face à la MW.

QUELLES SONT LES AUTRES RESSOURCES DISPONIBLES ?

En plus de ce livret, de l'information pour vivre avec un cancer (et plus spécifiquement avec la MW) peut être obtenue de plusieurs organisations et sur Internet. La liste suivante est un échantillon de ressources disponibles. L'information peut aussi être obtenue auprès des centres de traitement du cancer et des professionnels de santé.

Organisations

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

La Fondation Internationale pour la Macroglobulinémie de Waldenström (IWMF) est une organisation à but non lucratif fondée en 1994 par Arnold Smokler. L'IWMF fournit de nombreux services pour les personnes qui ont une MW, notamment les groupes de soutien des patients et de soignants, la diffusion d'information, et la promotion de la recherche. L'IWMF dispense l'information aux membres par l'intermédiaire de son site internet, par le bulletin *Torch*, les livrets éducatifs, le Forum Éducatif annuel, les alertes info par e-mail, et le site de discussion sur Internet. L'adhésion à l'IWMF est basée sur des contributions volontaires qui soutiennent l'administration, la sensibilisation, l'éducation et les programmes de recherche de la fondation.

International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation
6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Numéro de téléphone : 941-927-4963
Adresse électronique : info@iwmf.com
Adresse Internet : www.iwmf.com

The Leukemia & Lymphoma Society

La mission de la Société pour la Leucémie et le Lymphome (LLS) est de guérir la leucémie, le lymphome et le myélome et d'améliorer la vie des patients et de leurs familles.

The Leukemia & Lymphoma Society
3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573
Numéro de téléphone: 914-949-5213
Adresse Internet: www.lls.org

Lymphoma Research Foundation

La mission de la Fondation de Recherche sur le Lymphome (LRF) est d'éradiquer le lymphome et de fournir des services à ceux qui sont touchés par la maladie.

Lymphoma Research Foundation
115 Broadway, Suite 1301
New York, NY 10006
Numéro de téléphone : 212-349-2910
Adresse Internet : www.lymphoma.org

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)

Il s'agit d'une alliance de centres de cancérologie consacrée aux soins aux patients, à la recherche et à l'éducation.

Sa mission est d'améliorer la qualité, l'efficacité, et l'efficacité des soins contre le cancer afin que les patients puissent bénéficier d'un meilleur confort de vie. Le NCCN a récemment publié un livret à destination des patients intitulé *NCCN Guidelines for Patients® Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma*, qui est actuellement disponible en anglais seulement et peut être téléchargé à l'adresse suivante

www.nccn.org/patients/guidelines/waldenstroms/index.html

National Comprehensive Cancer Network® (NCCN)
275 Commerce Drive, Suite 300
Fort Washington, PA 19034
Numéro de téléphone : 215-690-0300
Adresse Internet : www.nccn.org

CancerCare

La mission de CancerCare est de fournir gratuitement, des services d'aide professionnels y compris des conseils, des groupes d'entraide, des ateliers pédagogiques, des publications et une aide financière à toute personne touchée par le cancer. Tous les services de CancerCare sont assurés par des travailleurs sociaux en oncologie et par des experts mondiaux du cancer.

CancerCare
275 Seventh Avenue
New York, NY 10001
Telephone number: 800-813-4673
Internet address: www.cancercares.org
Email address: info@cancercares.org

Lymphoma Coalition

« Lymphoma coalition » est un réseau mondial de groupes de patients atteints de lymphome dont le but express est de faciliter les organisations de patients atteints de lymphome du monde entier à former une communauté pour soutenir les efforts des uns et des autres en aidant les patients atteints de lymphome à recevoir les soins et le soutien nécessaires.

Lymphoma Coalition
8 Stavebank Road N, Unit #401
Mississauga ON L5G2T4
Canada
Internet address: www.lymphomacoalition.org

EWMnetwork

La mission d'EWMnetwork est de représenter les intérêts des patients MW au niveau européen, y compris l'accès aux soins, à l'information sur les essais cliniques, et à la recherche de nouveaux traitements.

EWMnetwork
Internet address: www.ewmnetwork.eu
Email address: info@ewmnetwork.eu

Sites Internet

www.clinicaltrials.gov – Ce site internet des Instituts Nationaux Américains de Santé fournit l'information générale et spécifique sur les essais cliniques et on peut y chercher les essais cliniques recrutant actuellement des patients MW.

www.wmworkshop.org – C'est le site officiel des ateliers internationaux sur la Macroglobulinémie de Waldenström (International Workshops for Waldenstrom's Macroglobulinemia, NDT), qui sont organisés tous les 2 ans dans différents lieux du monde entier. Ces ateliers sont l'occasion pour la communauté scientifique de la MW de collaborer et de partager ses derniers résultats de recherche dans le but de faire avancer les connaissances au niveau génétique et pathogénique de la MW et d'accroître le développement de nouvelles thérapies.

www.lymphomation.org – Fondée par des patients pour les patients, la mission de ce site Web est de fournir un soutien et de l'information scientifiquement fondée sur le lymphome et ses traitements, indépendant du financement par les industriels de santé - avec l'accent mis sur l'aide aux patients pour qu'ils s'informent régulièrement sur toutes les possibilités d'essais cliniques.

www.msmaart.org – Développé par un consensus d'experts de la Mayo Clinic, mSMART inclut des recommandations pour la gestion des maladies du plasmocyte, y compris le myélome multiple, l'amylose et la MW.

www.nlm.nih.gov – le site Web de la Bibliothèque Nationale de Médecine américaine permet l'accès à divers types d'informations de santé tant pour les professionnels de la santé que pour les consommateurs. PubMed contient des références et des résumés des journaux biomédicaux où on peut rechercher l'information sur des maladies spécifiques et des traitements. Medline Plus offre une excellente information de santé pour les consommateurs.

Pour la France

<http://portail.waldenstromfrance.org/> – **Waldenström France** est une association créée par des patients pour les patients. Ses objectifs sont d'apporter information et soutien aux patients et à leurs aidants, de créer des liens entre les personnes concernées par la maladie de Waldenström et de contribuer aux recherches sur cette pathologie. Elle ne reçoit aucun financement des industriels de la santé. Elle propose sur son site Web un volume important d'information en français dont une grande partie est constituée par des documents récents publiés par l'IWMF. Elle offre également un site de discussion sur internet : <http://www.medicalistes.org/waldenstrom>

<http://www.francelymphomeespoir.fr> – **France Lymphome Espoir** est une association de malades atteints d'un lymphome ou cancer des ganglions, une forme de cancer du sang touchant certains globules blancs, les lymphocytes. Adresse : 1 avenue Claude Vellefaux 75475 Paris cedex 10 – France mail : infos@francelymphomeespoir.fr

GLOSSAIRE

Agent alkylant – un composé chimiothérapeutique comme chlorambucil ou cyclophosphamide, qui cible les cellules à croissance rapide où qu’elles se trouvent dans l’organisme, endommageant l’ADN à n’importe quel moment du cycle cellulaire.

Albumine – la protéine la plus abondante du plasma, elle est produite dans le foie et elle est importante dans la régulation du volume sanguin et le transport de molécules telles que les hormones, les acides gras, le calcium et certains médicaments.

Amylose – un groupe de maladies causées par la présence d’une protéine anormale, dite substance amyloïde, dans divers tissus et organes du corps. La protéine amyloïde forme les fibres anormales qui peuvent endommager certains tissus et organes ou compromettre leur fonction normale.

Analyse Immunophénotypique – une méthode pour diviser le lymphome et la leucémie en sous-groupes sur la base des différences dans les antigènes de surface de la cellule. Ces différences sont détectées au moyen d’anticorps monoclonaux et de la cytométrie en flux.

Anémie – une diminution dans le nombre des globules rouges.

Anémie Hémolytique – anémie due à l’hémolyse, qui est la destruction anormale des globules rouges dans les vaisseaux sanguins ou ailleurs dans le corps.

Analogue de nucléosides de la purine – partie d’une classe plus large de médicaments anticancéreux appelés antimétabolites, qui imitent plusieurs des blocs de construction normaux de l’ADN et, quand incorporés dans l’ADN des cellules cancéreuses qui se divisent rapidement, arrêteront leur réplication.

Anticorps – un autre nom pour immunoglobulines.

Antigène – une substance qui provoque une réaction immunitaire.

Basophile – un type de globule blanc (ou leucocyte) qui est impliqué dans les réactions allergiques.

Beta-2 microglobuline – une protéine trouvée sur toutes les cellules qui ont un noyau. Elle est souvent élevée dans le [myélome multiple](#) et le lymphome.

Biopsie de moelle osseuse ou biopsie ostéomédullaire (BOM) – une procédure pour collecter et examiner la moelle osseuse à la recherche d’anormalités.

Cellules lymphoplasmocytaires – cellules cancéreuses qui ont des caractéristiques à la fois des [lymphocytes B](#) et de [plasmocytes](#).

Cellules souches hématopoïétiques – cellules sanguines primitives de la [moelle osseuse](#) qui peuvent continuellement se reproduire ou se développer en différents types de cellules sanguines matures.

Cellules tueuses naturelles NK (Natural killer, NDT) – Un type de lymphocyte qui tue directement les cellules tumorales et les cellules infectées par des virus grâce aux enzymes contenus dans les granules qui se trouvent dans son cytoplasme.

Chimiothérapie – un composé chimique utilisé pour traiter le cancer. La chimiothérapie traditionnelle agit en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, une des propriétés principales des cellules cancéreuses, cependant, cela signifie qu'il peut détruire aussi les cellules normales qui se divisent rapidement, telles que les cellules de la moelle osseuse, celles du tractus gastro-intestinal, et les follicules des cheveux.

Corticostéroïdes – des médicaments synthétiques qui ressemblent de près au cortisol, une hormone stéroïde. Les corticostéroïdes habituellement utilisés dans la MW sont prednisone, prednisolone et dexaméthasone.

Cryoglobulinémie – un état caractérisé par la présence d'immunoglobulines qui précipitent aux températures inférieures à la température du corps et se redissolvent avec le réchauffement, le plus souvent les causes en sont inconnues mais elles peuvent parfois être associées à une maladie sous-jacente comme la MW. Les signes et les symptômes se manifestent en raison de l'obstruction de petits vaisseaux sanguins dans les extrémités et comprennent la pâleur, l'engourdissement, le saignement, des ulcères et la gangrène.

CT ou CAT (tomographie assistée par ordinateur ou tomодensitométrie) Scan – une procédure d'imagerie qui utilise des faisceaux étroits de rayons X pour examiner une section du corps à partir d'angles différents et produit une image précise de cette zone. Il peut être réalisé avec ou sans moyen de contraste (colorant radiographique).

Cytométrie en flux – Un processus dans lequel un instrument utilise un faisceau laser pour disperser la lumière des cellules lorsqu'elles traversent un liquide dans la chambre de l'instrument. La lumière du faisceau laser rebondit sur chaque cellule, est captée par les détecteurs, et fournit des informations sur les caractéristiques de la cellule, comme la taille et la structure interne. La cytométrie en flux peut également utiliser des anticorps marqués avec des teintures fluorescentes qui se lient à des antigènes spécifiques sur les surfaces cellulaires - dans le cas de la leucémie et du lymphome, ces anticorps marqués par fluorescence se lient et identifient des marqueurs de surface de la protéine sur les cellules immunitaires.

Cytopénie – un état dans lequel les cellules du sang sont en nombre inférieur à la normale.

Cytotoxique – toxique pour les cellules.

Doxorubicine – un médicament utilisé dans la chimiothérapie du cancer qui bloque la division cellulaire, il est connu sous son nom commercial Adriamycine.

Eosinophile – un type de globule blanc (ou leucocyte) qui est impliqué dans les réactions allergiques et qui est chargé de combattre les parasites.

Gammopathie monoclonale de signification indéterminée GMSI (MGUS Monoclonal gammopathy of undetermined significance, NDT) – un état caractérisée par une surproduction d'un sosie de [lymphocytes B](#) ou de [plasmocytes](#) qui produisent une immunoglobuline, mais non associé à la présence d'une malignité sous-jacente. La GMSI à [IgM](#) est associée à une augmentation du risque de développer la MW.

Globule blanc – un type de cellule qui élimine les substances étrangères ou antigènes de l'organisme. Egalement appelé leucocyte.

Globule rouge – un type de cellule de sang qui contient l'hémoglobine et porte l'oxygène des poumons à d'autres zones du corps. Aussi appelé érythrocyte.

Grefe de cellules souches (SCT stem cell transplantation, NDT) - une procédure utilisée pour reconstituer une [moelle osseuse](#) fonctionnelle en détruisant intentionnellement la moelle osseuse malade du patient par chimiothérapie et/ou irradiation et en la remplaçant par des cellules souches provenant du patient ou d'un donneur.

Hématopoïèse – le processus de développement des cellules du sang.

Hémoglobine – la molécule portant l'oxygène dans un globule rouge.

Idiotype – un jeu unique d'antigènes trouvé sur la surface d'une cellule.

IgM (immunoglobuline M) – une immunoglobuline produite par les lymphocytes B. C'est la plus grande des immunoglobulines et la première qui apparaît en réponse à l'exposition initiale à l'antigène.

Immunoglobuline (Ig) – une protéine produite par les lymphocytes B et les [plasmocytes](#) en réponse à une substance étrangère ou antigène. Les classes d'immunoglobulines sont IgA, IgD, IgE, IgG et IgM. Elles sont également appelées anticorps.

Immunohistochimie – se réfère à l'utilisation de colorants spéciaux pour identifier les antigènes dans les cellules d'une section de tissu en vue d'identification, fondée sur le principe que les anticorps (marqués ou colorés) se lient spécifiquement aux antigènes. La coloration immunohistochimique est largement utilisée dans le diagnostic des cellules anormales comme celles trouvées dans le cancer.

Immunomodulateurs (agents) ou (IMiDs) – une classe de médicaments s'appuyant sur la structure de la thalidomide.

Inhibiteur du protéasome – un agent qui se fixe sur le cœur d'une structure cellulaire appelée protéasome et bloque son activité d'enzyme, interférant ainsi sur sa capacité à dégrader les protéines. La rupture de ce processus normal de destruction des protéines permet que certaines protéines dans la cellule s'accumulent jusqu'au point où elles interfèrent avec la reproduction de la cellule et d'autres fonctions et mènent à la mort cellulaire.

Lactate déshydrogénase (LDH) – une enzyme trouvée largement dans les tissus comme les cellules du sang et le muscle du cœur, elle est libérée lorsque les tissus sont endommagés et peut ainsi être un marqueur de blessures courantes et de la maladie.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) – le type le plus commun de leucémie, c'est un cancer des [lymphocytes B](#) qui survient habituellement chez les adultes et qui est caractérisé par une augmentation des lymphocytes B dans le sang.

Lymphocyte B (cellule B) – un type de globule blanc (ou leucocyte) évoluant en [plasmocyte](#) qui fabrique l'immunoglobuline quand une substance étrangère est détectée.

Lymphocyte T (ou cellule T) – un type de globule blanc (ou leucocyte) qui mature dans la glande thymus et qui est important dans la réponse immunitaire.

Lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) – un type rare de lymphome indolent à [lymphocytes B](#) non-Hodgkinien dont les cellules ont les caractéristiques tant des lymphocytes B que des [plasmocytes](#). La MW est le type le plus commun de LPL et il est de plus caractérisé par la sécrétion d'[IgM](#) monoclonale.

Macrophage – un type de globule blanc (ou leucocyte), trouvé dans les tissus, qui englobent les substances étrangères et aident à stimuler la réaction immunitaire.

Maladie des agglutinines froides (MAF) – une maladie qui est due à la présence d'immunoglobulines (habituellement de type IgM) qui réagissent aux températures basses. Ces immunoglobulines sont spécifiquement dirigées contre des protéines (antigènes) qui se trouvent sur les propres globules rouges de l'individu et peuvent causer l'anémie, parmi d'autres symptômes.

Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD Graft vs. host disease, NDT) – une complication qui peut survenir après une [greffe de cellules souches](#) allogénique (utilisant les cellules souches d'un donneur); les cellules immunitaires du donneur identifient les cellules du receveur comme étrangères et peuvent les attaquer, causant différents symptômes.

Mastocyte – une cellule qui se situe à proximité des vaisseaux sanguins dans la plupart des tissus, y compris dans la moelle osseuse. Les mastocytes sont souvent associés aux réactions allergiques et on croit qu'elles offrent un soutien aux cellules malignes de la MW.

Moelle osseuse – le tissu spongieux à l'intérieur des grands os qui est le site primaire pour la production des cellules sanguines.

Monoclonal – un groupe de cellules, produites à partir d'une cellule héréditaire unique par reproduction répétée, qui partagent les caractéristiques de la cellule originale ; se réfère aussi à la protéine simple produite par les cellules clonales.

Monocyte – un type de leucocyte qui circule dans le sang et peut se développer en macrophage quand il se déplace dans les tissus.

Myélodysplasie (MDS myelodysplastic syndrome, NDT) – un ensemble de dysfonctionnements de la moelle osseuse caractérisé par un faible nombre de cellules sanguines qui se développent anormalement. La myélodysplasie peut précéder le développement d'une leucémie aiguë.

Myélome multiple (MM) – cancer des [plasmocytes](#); plus généralement le clone du cancer produit l'immunoglobuline IgG, ou IgA, ou seulement les chaînes légères (kappa ou lambda) de ces immunoglobulines.

Neuropathie périphérique (PN Peripheral neuropathy, NDT) – une manifestation assez fréquente de la MW, habituellement causée par le fait que l'[IGM](#) circulante ciblent les antigènes de la gaine des nerfs (myéline). Les manifestations cliniques sont principalement sensorielles, avec des sensations anormales telles que brûlures, piqures, démangeaisons, picotements, engourdissement qui sont symétriques et commencent le plus souvent dans les pieds mais peuvent progresser jusqu'aux mains et aux bras.

Neutrophile – le type le plus abondant de globule blanc (ou leucocyte) et un des premiers répondeurs à l'infection; c'est la cellule prédominante dans le pus.

Paraprotéine – un autre terme pour immunoglobuline monoclonale.

PET (Positron Emission Tomography, NDT) ou TEP scan en français (Tomographie par Émission de Positons) – une procédure de médecine nucléaire qui utilise des rayons gamma pour produire les images tridimensionnelles de processus fonctionnels du corps.

Plaquette sanguine – un type de cellule de sang qui aide à arrêter les saignements. Aussi appelé thrombocyte.

Plasmaphérèse (PP) – une procédure qui implique l'extraction du sang de l'organisme, la séparation de la partie liquide (plasma) du sang, son remplacement habituellement avec de l'[albumine](#) et des solutions de chlorure de sodium, et le retour dans la circulation des composants restants. Est aussi appelée échange plasmatique.

Plasmocyte – une cellule qui se développe à partir des [lymphocytes B](#) lors de l'identification d'une substance étrangère ou antigène. Les plasmocytes sécrètent des anticorps pour éliminer la substance étrangère ou antigène.

Pronostic – une prédiction du cours d'une maladie et son résultat.

Prophylaxie – un traitement pour empêcher la maladie.

Radio-immunothérapie (RIT) – une classe de médicaments utilisant un anticorps marqué par une particule radioactive pour cibler une cellule cancéreuse et la tuer.

Splénectomie – ablation chirurgicale de la rate.

Surveiller et attendre (Watch and Wait, NDT) – période de temps après le diagnostic quand un patient n'est pas traité de manière active mais reste sous contrôle pour déceler une éventuelle progression de la maladie.

OS (OS Overall survival, NDT) – une indication de la proportion des gens dans un groupe atteint de cancer dont on attend qu'ils soient vivants après un temps indiqué. Il tient compte des décès quelle qu'en soit la cause - tant liés que sans rapport avec le cancer en question.

Survie sans progression (PFS Progression-free survival, NDT) – le temps qui succède au traitement du cancer quand la maladie d'un patient demeure stable sans montrer de signes de progression.

Syndrome de Bing-Neel – un état qui implique l'infiltration du système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière) par des cellules MW. Les complications du syndrome Bing-Neel peuvent provoquer la détérioration de l'état mental, la confusion, des perturbations visuelles, l'irritabilité, des changements de personnalité, des convulsions et le coma.

Syndrome d'hyperviscosité – survient à la suite d'une concentration accrue d'IgM ; les signes et les symptômes sont des saignements chroniques du nez, des gencives, du tractus gastro-intestinal, un mal de tête, des bourdonnements d'oreilles (acouphènes), des étourdissements (vertiges), des troubles de l'audition, du flou ou une perte de vision, des veines en forme de saucisse dans la rétine et un gonflement de la papille optique à l'arrière de l'œil (œdème papillaire).

Thérapie de maintenance – un traitement donné à intervalles réguliers après une maladie qui a répondu précédemment à ce traitement ; la thérapie de maintenance est donnée pour aider à prévenir la diffusion ou la répétition de la tumeur.

Thérapie par anticorps monoclonal – utilisation d'anticorps qui se lient spécifiquement à une cible sur des cellules afin de stimuler le système immunitaire du patient pour qu'il attaque ces cellules.

Thrombocytopénie – une diminution du nombre des plaquettes sanguines.

Transformation – le développement d'un lymphome plus agressif chez un patient avec un lymphome indolent ou croissant lentement. Cela peut se produire avec le temps lorsque les lymphocytes B malins acquièrent des mutations complémentaires qui font que les caractéristiques de la maladie changent. Plusieurs études suggèrent que certains traitements de chimiothérapie puissent aussi causer une transformation.

Vincristine – un médicament utilisé dans la chimiothérapie du cancer qui bloque la division cellulaire ; le nom commercial sous lequel il est connu est Oncovin.

RÉFÉRENCES

1. Owen, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 110-5.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2016/cancer-facts-and-figures-2016.pdf.
3. Not used
4. Not used
5. Morel, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113: 4163-4170.
6. Dhodapkar, et al. Long-term survival in Waldenstrom macroglobulinemia: 10-year follow-up of Southwest Oncology Group-directed intergroup trial S9003. *Blood* 2009; 113(4): 793-796.
7. Oza A, Rajkumar S V, Waldenstrom's macroglobulinemia: prognosis and management, *Blood Cancer Journal* (2015)5, e394; doi: 10.1038/bcj. 2015.28, published online March 27, 2015, <http://www.nature.com/bcj/journal/v5/n3/full/bcj201528a.html>.
8. Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, Lecocq S *et al.* Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2012; **120**: 3214-3221.
9. Dimopoulos, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1): 214-226.
10. Kyle, et al. Long-term follow-up of IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood* 2003; 102: 3759.
11. McMaster. Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol.* 2003 Apr; 30(2): 145-52.
12. Treon, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2006 Mar; 17(3): 488-94.
13. Schop, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002; 100(8): 2996-3001.
14. Treon, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J. Med.* 2012 Aug 30; 367(9): 826-33.
15. Treon, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *New Engl J Med.* Apr 9, 2015; 372: 1430-1440.
16. Op. cit., see note 1.
17. Ibid.
18. National Comprehensive Cancer Network Inc. NCCN Guidelines Version 1.2017 Waldenstrom's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. www.nccn.org.
19. Owen, et al. Response assessment in Waldenstrom macroglobulinaemia: update from the Sixth International Workshop. *Br J Haematol.* Jan 2013; 160(2): 171-176.
20. Dimopoulos, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. Prepublished online July 15, 2014; doi: 10.1182/blood-2014-03-565135.
21. Ibid.
22. Ibid.

23. Op cit., see note 18.
24. Ibid.
25. Ibid.
26. Treon, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol.* 2004 Oct; 15(10): 1481-3.
27. Hainsworth. Prolonging remission with rituximab maintenance therapy. *Semin Oncol.* 2004 Feb; 31(1 Suppl 2): 17-21.
28. Nastoupil, et al. The use and effectiveness of rituximab maintenance in patients with follicular lymphoma diagnosed between 2004 and 2007 in the United States. *Cancer* 2014 Jun 15; 120(12): 1830-7.
29. Treon, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1; 13(11): 3320-5.
30. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 10; 28(8): 1422-8.
31. Ghobrial, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol.* 2010 Sep; 85(9): 670-4.
32. Moreau, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol.* 2011 May; 12(5): 431-40.
33. Treon, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res.* 2009 Jan 1; 15(1): 355-60.
34. Dimopoulos, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 1; 27(1): 120-6.
35. Op cit., see note 18.
36. Op cit., see note 34.

Objectifs de l'IWMF

Soutenir toute personne touchée par la macroglobulinémie de Waldenström tout en faisant progresser la recherche vers la guérison.

Mission de l'IWMF

Offrir soutien mutuel et encouragement à la communauté de patients souffrant de la macroglobulinémie de Waldenström et à toute autre personne intéressée par la maladie.

Fournir de l'information et des programmes éducatifs répondant aux préoccupations des patients.

Promouvoir et de soutenir la recherche afin de parvenir à de meilleurs traitements et en fin de compte, à la guérison.

Publié par la Fondation Internationale de la Macroglobulinémie de Waldenström (IWMF)

Cette information vous est fournie gracieusement. Sachez cependant qu'en adhérant à l'IWMF et / ou en faisant un don, vous nous permettrez de continuer à fournir des documents comme celui-ci et à soutenir la recherche pour améliorer les traitements et pour à terme, guérir la maladie de Waldenström. Vous pouvez nous rejoindre et / ou faire un don par le biais de notre site, www.iwmf.com, ou vous pouvez envoyer votre contribution directement à: 6144 Clark Center Avenue, Sarasota, FL 34238.



6144 Clark Center Avenue
Sarasota, FL 34238
Ph: 941-927-4963 Fax: 941-927-4467
www.iwmf.com
Email: info@iwmf.com

IWMF est une organisation à but non lucratif exonérée d'impôt,
Fed ID # 54-1784426.