



International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation: Espoir, Proximité, Soutien, Recherche

OPTIONS DE TRAITEMENT

Mission:

Apporter entraide, soutien et encouragement aux membres de la communauté de la Macroglobulinémie de Waldenström et à tous ceux concernés par cette maladie. Procurer de l'information et des programmes éducatifs répondant aux inquiétudes des patients. Promouvoir et soutenir la recherche pour obtenir de meilleurs traitements et vaincre à terme la maladie.

Cette brochure a été publiée par l'International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMMF). L'IWMMF a gracieusement fourni les informations contenues dans ce livret. De façon à permettre à l'IWMMF de poursuivre son œuvre, nous vous remercions par avance pour toute contribution qui permettra à la recherche de trouver de meilleurs traitements pour vaincre un jour cette maladie. Vous pouvez rejoindre la communauté IWMMF et /ou faire un don sur notre site web, www.iwmmf.com ou vous pouvez envoyer vos dons à :

IWMMF Business Office
6144 Clark Center Ave.
Sarasota, FL 34238

Ph: 941-927-4963
Fax: 941-927-4467

IWMMF est une association (type loi 1901) à but non lucratif.
Fed ID # 54-1784426

PREFACE

Le livret de l'IWMF *Macroglobulinémie de Waldenström – Options de Traitement* a été conçu initialement pour les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW) et leurs accompagnants qui souhaitent acquérir les connaissances nécessaires pour leur permettre d'échanger avec leurs médecins de façon à déterminer la ligne de conduite la mieux adaptée à leur cas personnel. Ces dernières années, il est apparu que de nombreux médecins, soit des hématologues-oncologues, soit des médecins généralistes, utilisent cette brochure et d'autres publications de l'IWMF comme références pour eux-mêmes et comme outils éducatifs pour leur patients MW.

Les patients qui souhaitent participer pleinement aux discussions complexes (et quelquefois éprouvantes) concernant leur maladie avec leurs médecins, et qui souhaitent lire et comprendre la littérature médicale en rapport, doivent se familiariser avec les termes utilisés par la profession médicale. Dans l'exposé qui suit rien n'a été entrepris pour simplifier la terminologie médicale. Les mots supposés inconnus du lecteur profane sont définis dans le glossaire. Lorsqu'un terme du glossaire est utilisé pour la première fois, il est imprimé en caractères italiques.

La recherche sur le cancer progresse à une allure toujours croissante. Les traitements qui étaient en phases préliminaires il y a quelques années sont maintenant devenus des options courantes et, comme toujours, des traitements encore inconnus aujourd'hui peuvent être annoncés demain. *Options de Traitement*, écrit au printemps 2004, révisé à l'automne 2009 et maintenant de nouveau révisé au printemps 2013, doit toujours être considéré comme un document inachevé. L'IWMF continuera de publier des révisions périodiques, assurant l'accès direct des patients MW aux informations nouvelles.

Chaque personne est différente et répond au traitement d'une manière qui lui est propre et personne ne devrait entreprendre l'un des quelconques traitements médicaux décrits dans cette brochure sans avoir consulté formellement ses médecins.

Nous exprimons avec gratitude notre reconnaissance aux nombreux médecins qui ont apporté leur aide en fournissant des renseignements utilisés dans ce livret. Des remerciements particuliers sont adressés à Robert Kyle, MD, Morie Gertz, MD, et Steven Treon, MD; je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance au Dr. Treon pour sa relecture de cette dernière édition. De nombreux remerciements vont également à tous les membres du Comité Directeur de l'IWMF, du Comité Consultatif Scientifique de l'IWMF et à tous les médecins et chercheurs dévoués qui continuent à travailler assidûment pour le bénéfice et le bien être des patients MW à travers le monde. Mes remerciements vont aussi à mes fréquents collaborateurs, Sue Herms, Alice Riginos, and Sara McKinnie, pour leur aide dans l'élaboration de ce livret.

Beaucoup d'informations actualisées dans ce livret proviennent du Septième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström ou MW (*Waldenström's Macroglobulinemia ou WM en anglais, ndt*) parrainé par l'IWMF qui s'est tenu du 23 au 26 Août 2012 à Newport, Rhode Island, USA. Pour la première fois dans la publication de ce livret, j'ai inclus des informations et des recommandations pertinentes provenant des directives Version 2.2013 de la Macroglobulinémie de Waldenström (MW) et du [Lymphome](#) Lymphoplasmocytaire LLP (*Lymphoplasmacytic Lymphoma ou LPL en anglais, ndt*) du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN). Ce livret comme c'était le cas pour les éditions précédentes, est destiné à un public international, et les options de traitement ne sont pas disponibles dans tous les pays pour tous les patients MW.

Les autres publications de l'IWMF apparentées :

Macroglobulinémie de Waldenström - Questions et Réponses, Tests Sanguins, Macroglobulinémie de Waldenström - Tests Médicaux, et Macroglobulinémie de Waldenström - Immunologie Élémentaire dans la Macroglobulinémie de Waldenström, peuvent également apporter une aide aux lecteurs intéressés. Pour les médecins, la publication *Macroglobulinémie de Waldenström - Revue de la Thérapie* est recommandée. Le site internet de l'IWMF à www.iwmf.com contient une abondance de ressources. J'ai également inclus une liste d'articles et de publications importants à la fin de ce livret

Guy Sherwood,

MD Copyright 2013 Guy Sherwood

Quand Guy Sherwood nous proposa à Nicole Bastin et moi de traduire sa brochure « Treatment options » nouvelle version, nous nous enthousiasmions car nous savions que les dernières options et nouveautés en terme de traitements seront décrites. Brigitte Ducuing Reeder s'est aussitôt jointe à nous, pour nous aider dans cette traduction dont voici le résultat. Je remercie l'IWMF et Guy Sherwood pour leur travail et leur soutien et de nous donner l'autorisation de diffuser cette version Française. Février 2014 Patrice Ostermann

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	4
La Macroglobulinémie de Waldenström.....	6
Attente Vigilante (Surveiller et Attendre).....	9
Options de Traitement – Traitements de Soutien / Palliatifs.....	11
Plasmaphérèses.....	11
Facteurs de Croissance.....	12
Options de Traitement – Chimiothérapie / Agents modifiant la maladie.....	14
Agents Alkylants.....	15
Analogues Nucléosidiques (ou des Purines).....	17
Anticorps Monoclonaux.....	20
Inhibiteurs de Protéasome.....	25
Immunomodulateurs / Immunosuppresseurs.....	26
Thérapies Ciblées / Inhibiteurs de Voie	28
Association Médicamenteuse.....	29
Greffe de Cellules Souches.....	31
Thérapies Emergeantes.....	34
Radio-immunothérapie.....	35
Vaccins.....	36
Recommandations de Traitement.....	38
Annexes 1-6.....	42
Suggestions de Lecture.....	47
Références.....	49
Glossaire.....	57

INTRODUCTION

La Macroglobulinémie de Waldenström (MW) a été initialement décrite en 1944 par le Docteur Jan Gosta Waldenström. Malgré les avancées remarquables en biochimie, génétique et recherche médicale, la guérison reste aléatoire. Plusieurs options de traitement sont maintenant disponibles pour le patient MW et une évaluation minutieuse de toutes les options en consultation officielle avec un ou plusieurs médecins compétents est essentielle avant qu'un traitement soit entrepris. Il n'y a pas une norme référence pour le traitement de la MW. Il est maintenant clair que les recommandations de traitement doivent être adaptées à chaque patient en fonction des caractéristiques de sa maladie.

Les questions les plus fréquemment posées par les patients MW sont certainement celles qui concernent les options de traitement : Quand le traitement doit-il commencer ? Quel traitement est le plus efficace ? Qu'en est-il des nouveaux traitements ? Ces questions reflètent l'incertitude dans l'esprit des patients et choisir un traitement particulier est certainement une tâche ardue pour la plupart des patients MW. Manifestement, les patients ont besoin d'un document compréhensible et simple d'utilisation qui leur permettra d'anticiper et de répondre à plusieurs de ces questions.

Dans les pages suivantes, vous trouverez les informations les plus récentes concernant les traitements de la MW recommandés par les spécialistes internationaux de cette maladie. De nouveaux traitements et des thérapies émergentes, actuellement en cours d'essais cliniques, sont également discutés.

Cette brochure ne répondra pas à toutes vos questions et l'intention n'est certainement pas de recommander un *protocole* spécifique. De telles décisions doivent être prises avec vos médecins. L'objectif principal de ce livret est de fournir les informations nécessaires pour discuter intelligemment des options de traitement et de faire ces choix difficiles avec plus de confiance.

Contrairement à de nombreux cancers dont la détection et le traitement précoces sont importants pour la survie, la MW offre souvent mais pas toujours, le luxe du temps : du temps pour rechercher des médecins compétents et compatibles

et du temps pour obtenir une seconde opinion, ce qui est certainement toujours considéré comme une bonne idée quand on est dans le doute ou indécis en ce qui concerne le diagnostic ou le futur plan d'actions. Peut-être que la plus importante décision qu'un patient puisse faire dans son voyage avec la MW est le choix de son médecin référent. Votre médecin devrait être spécialisé en hématologie-oncologie et de préférence avoir eu une expérience dans le traitement d'un certain nombre de patients avec la MW. Compte tenu de la rareté relative de la MW, peu d'oncologistes ont une telle expérience, néanmoins, vous recevrez les meilleurs conseils d'un médecin ayant une connaissance clinique approfondie des lymphomes, des [*myélomes multiples*](#), des troubles des [*plasmocytes*](#) et éventuellement des [*leucémies*](#).

Au-delà de cette considération, il est nécessaire que le médecin et le patient partagent une attitude commune à l'égard du traitement. Certains médecins sont plus agressifs et sont prêts à prendre des risques pour avoir de meilleurs résultats. D'autres peuvent être plus prudents dans leur approche et être enclins à recommander des traitements plus anciens, mieux connus. De toute évidence, votre attitude envers votre maladie et votre volonté à prendre certains risques doivent être en accord avec les choix de votre médecin.

Il existe plus de 100 types de cancer, il serait déraisonnable de s'attendre à ce que chaque hématologue-oncologue soit familier de tous les types. En fait, étant donné la rareté de la MW, il n'est pas du tout inhabituel de trouver des médecins qui n'ont jamais traité la maladie. Beaucoup n'ont tout simplement pas le temps de faire les recherches nécessaires du fait des responsabilités cliniques prenantes. Le bureau de l'IWMF et le site IWMF proposent une liste des centres anti-cancer majeurs à travers le monde qui ont dans leur personnel clinique des spécialistes de la MW. De nombreux patients n'hésitent pas à aller consulter un spécialiste de la maladie pour obtenir une seconde opinion, même à des centaines de kilomètres de chez eux. Après avoir reçu une deuxième opinion, les patients MW sont fréquemment traités dans leur région par un oncologue local qui s'engage à respecter les recommandations du spécialiste qui a été consulté.

AU SUJET DE LA MACROGLOBULINEMIE

DE WALDENSTRÖM

Description

En 1944, le Dr Jan Gosta Waldenström, un médecin suédois, décrit une affection maligne des globules blancs lymphocytes B (cellules B) qui a les caractéristiques de sécréter des quantités excessives d'une immunoglobuline (anticorps) nommée IgM. Quand ces cellules cancéreuses se multiplient hors contrôle et produisent des quantités non régulées d'IgM, le résultat est un niveau d'IgM élevé dans le sang, ce qui souvent peut être accompagné d'une viscosité sérique VS élevée (*serum viscosity en anglais ou SV, ndt*). Lorsque ces cellules prolifèrent dans la moelle osseuse, la production de globules rouges peut être altérée, entraînant une anémie (voir aussi anémie hémolytique).

Bien que la WM comporte quelques similitudes avec les hémopathies malignes les plus communes que sont le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique, elle a été classée séparément par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une forme de lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) de bas grade ou indolent, de type lymphome non hodgkinien (LNH). ¹

Signes et symptômes

Beaucoup de patients sont asymptomatiques lors du diagnostic, mais d'autres peuvent présenter des signes cliniques et des symptômes couramment rencontrés chez de nombreux patients souffrant de la MW, mais pas tous: fatigue, faiblesse, maux de tête, sueurs nocturnes, hypertrophie de la rate et/ou du foie, symptômes neurologiques tels que la neuropathie périphérique, perte de poids inexplicée, ainsi que des saignements de nez et des troubles visuels causés par un syndrome d'hyperviscosité. L'examen clinique du patient et des tests de diagnostic, y compris biopsies de moelle osseuse et scans TC/IRM (Tomographie Calculée / Imagerie par Résonance Magnétique), voir aussi TEP (tomographie par émission de positrons) scans (ou PET pour positive emission tomography scans en anglais, ndt) peuvent révéler des numérations sanguines anormales, des ganglions lymphatiques et/ou la rate, gonflés, une atteinte de la moelle, et des examens de fond d'œil anormaux.

Diagnostic

Les délégués du deuxième atelier international sur la Macroglobulinémie de Waldenström qui s'est tenu à Athènes, en Grèce, en Septembre 2002, ont adopté les critères de diagnostic suivant: « ... la définition de la MW devrait être réservée aux patients avec une infiltration de la moelle osseuse par des lymphomes lymphoplasmocytaires et qui ont une [paraprotéine](#) IgM démontrée..." ² La ligne directrice du NCCN [®] (*National Comprehensive Cancer Network en anglais, ndt*) pour la MW/LLP (Maladie de Waldenström / Lymphome Lymphoplasmocytaire) offre une définition du diagnostic plus robuste : "la clé du diagnostic de la WM / LPL est la démonstration d'une infiltration de la moelle osseuse par une population de cellules lymphoplasmocytaires qui se manifeste par des petits [lymphocytes](#) comportant une différenciation évidente de cellules plasmacytoïdes et plasmocytes." ³

L'infiltration de la moelle osseuse doit être confirmée par des études immunophénotypiques ([cytométrie de flux](#) et/ou [immunohistochimie](#)) montrant le profil suivant: sIgM +, CD19 +, CD20 +, CD22 +. En fonction de la classification actuelle de l'OMS, les lymphocytes dans la MW sont généralement négatifs de CD5, CD10 et CD23. ⁴ Cependant, le diagnostic ne devrait pas être exclu car des exceptions se produisent. Environ 10-20 % des cas peuvent exprimer CD5, CD10 ou CD23. ⁵

Initialement, la MW est parfois confondue avec le myélome multiple ou la leucémie lymphoïde chronique qui sont tous les deux également des pathologies malignes à cellules B qui peuvent, quoique rarement, exprimer une protéine IgM élevée. Des questions se posent aussi d'un point de vue histopathologique car la MW peut se comporter comme le [lymphome de la zone marginale](#) ou d'autres lymphomes. Autrement dit, le diagnostic doit être confirmé par une biopsie de la moelle osseuse, et si nécessaire des tests supplémentaires sophistiqués (cytométrie de flux et immunochimie) peuvent être effectués pour établir clairement le diagnostic. ⁶

Pronostic

Comme les autres hémopathies malignes à laquelle elle est le plus étroitement liés, la MW est considérée traitable mais reste actuellement incurable. Alors que la MW est considérée comme un lymphome indolent non-Hodgkinien,

les caractéristiques de la maladie pour un individu peuvent varier énormément d'un patient à un autre – certains patients peuvent ne pas avoir besoin d'interventions ou de thérapies durant un certain nombre d'années après le diagnostic. C'est pour cette raison que le [pronostic](#) et les taux de [survie médians](#) sont difficiles à établir. Il est clair cependant, que la survie dans la MW n'a cessé d'augmenter : initialement chiffrée à cinq ans après le diagnostic, elle est à présent évaluée au moins à plus de 12 ans, avec de nombreux patients vivant bien au-delà des vingt ans. Une étude récente publiée en 2006 a noté un taux de survie spécifique médian de 11,2 années pour 337 patients avec une MW symptomatique. ⁷ Il s'agissait d'une étude relativement ancienne (compte tenu du taux d'évolution rapide du développement de nouveaux traitements) utilisant en plus de cela, des données anciennes; les patients MW nouvellement diagnostiqués peuvent se rassurer en pensant qu'étant donné que de nouveaux traitements plus sûrs et plus efficaces émergent régulièrement, on s'attend à ce que les taux de survie continuent à augmenter. Non seulement, les patients MW et leurs cliniciens doivent considérer l'efficacité des traitements, mais ils doivent également prendre en compte la sécurité de ces traitements, en particulier les effets secondaires à long terme qui peuvent se présenter des années après le traitement.

Heureusement, quand le traitement est nécessaire, la MW répond généralement à de nombreux, sinon à la plupart des agents de chimiothérapie / immunothérapie. Etant donné l'hétérogénéité de la maladie chez les patients MW, certains patients peuvent nécessiter un traitement plus agressif que d'autres, et de même les rémissions (ou terme préféré «réponses») peuvent être de courte durée chez certains patients, nécessitant des traitements plus fréquents.

Une grande partie de la recherche a été consacrée au développement d'un modèle de pronostic qui pourrait permettre de prédire le degré de réponse à un traitement, la durée de réponse / rémission et la survie globale. Une grande étude basée sur 587 patients MW, publiée en 2009, a identifié cinq facteurs pronostiques (aussi appelés caractéristiques indésirables) qui impactent apparemment la réponse à un traitement et finalement la survie : âge > 65 ans, [β2-microglobuline](#) > 3 g / L, protéine M > 70 g / L, [hémoglobine](#) < 11,5 g / dL, et les [plaquettes](#) < 100 x 10⁹/L. ⁸

Le système de cotation international des facteurs pronostiques pour la WM (*International Prognostic Scoring System for WM* « IPSSWM » en anglais ndt) est en cours d'élaboration. Quand il a été initialement développé, il y avait un manque de données sur les patients MW qui avaient été exposés à un grand nombre de nouveaux agents ciblés. Néanmoins, l'IPSSWM a identifié trois types de patients : à faible risque (≤ 1 caractéristique indésirable et âge ≤ 65), à risque intermédiaire (2 caractéristiques indésirables ou âge > 65 ans) et à risque élevé (caractéristiques indésirables > 2). Les patients à faible risque (27 % du total des patients) avaient un taux de survie à 5 ans, les patients à risque intermédiaire (38% des patients) avaient un taux de survie de 68% à 5 ans, les patients à haut risque (35% des patients) avaient un taux de survie de 36% à 5 ans). La classification des patients en trois catégories de risque différentes permettront aux cliniciens d'individualiser la thérapie afin de neutraliser les facteurs défavorables en minimisant l'exposition excessive à des agents toxiques.

ATTENTE VIGILANTE (SURVEILLER ET ATTENDRE)

Le diagnostic de la MW résulte souvent d'un examen physique de routine d'un patient qui est asymptomatique; le patient en question se sent tout à fait normal même si les tests peuvent révéler la présence d'une anémie, un niveau d'IgM sérique anormalement élevé, et une viscosité sérique élevée. Dans ce cas, votre oncologue peut conseiller de ne pas entreprendre immédiatement un traitement mais d'avoir à la place une période d'attente vigilante, au cours de laquelle votre état de santé et de la maladie est surveillé régulièrement jusqu'à ce que le traitement soit justifié.

Le principal avantage de l'attente vigilante, c'est qu'en choisissant de reporter le traitement, on permet d'éviter temporairement tout effet secondaire potentiel lié au traitement. En outre, contrairement à de nombreux cancers, le traitement précoce des patients asymptomatiques ne semble pas affecter le pronostic et l'espérance de vie. En fait, une étude sur le long terme de patients souffrant d'une MW dormante a montré un temps médian entre le diagnostic et la nécessité du traitement de 4,6 ans, un risque de progression de 12% par an pendant les 5 premières années, puis par la suite un risque de progression par an de 2% pour les 5 prochaines années. [9](#)

D'autre part, même si vous n'avez pas de symptômes notables, l'anémie qui résulte souvent de la WM peut progressivement s'aggraver et peut saper votre énergie. Il est important lors de la période d'attente de surveiller la numération sanguine régulièrement et de consulter régulièrement votre médecin, non seulement votre hématologue / oncologue mais aussi votre médecin de famille / spécialiste de médecine interne

« Ne rien faire », tout en sachant que votre corps souffre d'une pathologie maligne, peut être très frustrant pour de nombreux patients qui sont souvent impatients de faire quelque chose - n'importe quoi - pour atténuer les sentiments d'impuissance qui peuvent accompagner une période d'attente vigilante. Certains patients se tournent vers des formes de médecine alternative et des remèdes disponibles dans les magasins de produits naturels, remèdes qui ont encore à démontrer leur efficacité pour ralentir la progression du cancer et peuvent encore moins le guérir. L'utilisation de toute substance, y compris les méga-doses de vitamines et les médicaments en vente libre, doit toujours être discutée régulièrement avec votre (vos) médecin(s).

Une des choses les plus importantes que les patients puissent faire est de suivre les lignes directrices reconnues pour bénéficier d'une santé optimale. Il s'agit notamment d'avoir une alimentation saine et équilibrée, riche en fruits et légumes et pauvre en viande rouge et autres aliments gras, de la pratique d'exercices physiques réguliers (après consultation avec votre médecin) et de la prise en compte d'une sensibilité accrue aux infections en évitant l'exposition aux germes des maladies infectieuses. De nombreux patients rapportent une augmentation de leur sentiment de bien-être due à des pratiques reconnues pour prendre en compte l'ensemble de la personne (niveaux énergétique et spirituel) tels que le tai-chi, le qi gong, le yoga, et la méditation ou la prière

OPTIONS DE TRAITEMENT

TRAITEMENTS DE SOUTIEN ET PALLIATIF

PLASMAPHERESE

La plasmaphérèse (*Plasmapheresis* ou *PP* en anglais, *ndt*), aussi nommée échange plasmatique, est un traitement bien codifié qui peut être utile dans la gestion de la MW, particulièrement pour contrôler rapidement les symptômes d'un syndrome d'hyperviscosité. [10](#), [11](#) L'objectif prioritaire de la plasmaphérèse dans la MW est de retirer l'IgM de la circulation sanguine du patient.

La plasmaphérèse est un procédé médical dans lequel la totalité du sang est séparée en ses composantes primaires, habituellement par une méthode de centrifugation ou par épuration membranaire, dans un système en boucle fermée. Le composant plasmatique souhaité, incluant l'IgM, peut être retiré de la circulation et les cellules sanguines restituées au patient. Le sang est extrait en continu (et réintroduit), habituellement par les veines des deux bras, en utilisant des aiguilles de gros calibre IV. Lorsque le sang d'un bras entre dans la centrifugeuse, il est séparé en ses composants primaires, plasma et globules rouges et blancs. Lorsque le plasma contenant l'IgM a été séparé par la centrifugeuse, le reste du sang comprenant les globules rouges et les globules blancs, avec le sérum physiologique et l'albumine nécessaires, est réintroduit chez le patient par l'autre bras.

Cette procédure peut être réalisée aussi souvent que nécessaire jusqu'à ce que le résultat cherché (diminution du niveau d'IgM sérique) soit obtenu. C'est généralement une procédure sans risque lorsqu'elle est effectuée dans un centre médical expérimenté par des techniciens chevronnés. Des cathéters semi-permanents (également connus sous le nom de cathéters centraux) sont souvent utilisés lorsque l'on s'attend à ce que le patient ait besoin de multiples plasmaphérèses ou si les veines périphériques du bras n'ont pas une taille suffisante pour supporter les aiguilles nécessaires pour ce traitement. Il peut y avoir un saignement en de rares occasions à l'endroit de mise en place des cathéters dans les grosses veines. Un soin approprié des cathéters et une hygiène stricte sont indispensables. Les patients peuvent éprouver occasionnellement des étourdissements et des nausées durant ou juste après une plasmaphérèse.

Ils peuvent ressentir des picotements des lèvres et des crampes musculaires modérées pendant le déroulement de la procédure; l'administration de calcium soulage rapidement ces symptômes. La pression sanguine est constamment contrôlée de façon à minimiser les épisodes de baisse de tension qui peuvent survenir.

La plasmaphérèse est efficace pour retirer l'IgM de la circulation sanguine, elle est efficace aussi pour réduire la viscosité sanguine et soulager les symptômes d'hyperviscosité. Etant donné qu'elle n'affecte pas la production d'IgM par les cellules MW de la moelle osseuse, ses effets sont seulement temporaires par nature. Finalement une thérapie plus agressive sera probablement nécessaire, bien que certains patients aient utilisé la plasmaphérèse comme seul traitement pendant de nombreuses années. La plasmaphérèse est utilisée par des patients qui n'ont pas encore reçu de chimiothérapie comme par des patients qui en ont reçue. La plasmaphérèse est fréquemment utilisée maintenant par mesure de précaution pour les patients qui ont un niveau élevé d'IgM (habituellement au-dessus de 30 à 40 g/L) et qui vont recevoir un traitement par [anticorps monoclonal](#) rituximab, afin d'atténuer un phénomène de « flare d'IgM » potentiel (augmentation brutale de l'IgM sérique faisant suite au traitement par rituximab qui peut augmenter de façon nette la viscosité du sérum). [12](#), [13](#)

FACTEURS DE CROISSANCE

Une conséquence clinique fréquente de la MW est une diminution de la capacité de la moelle osseuse à produire des quantités suffisantes de cellules sanguines, qui conduit à une anémie (réduction des globules rouges) entraînant une fatigue croissante, à une [leucopénie](#) ou une [neutropénie](#) (diminution des globules blancs, qui accroît l'hypersensibilité aux infections) ou une [thrombocytopenie](#) (diminution des plaquettes, qui accroît la vulnérabilité aux saignements). Ces troubles peuvent aussi être provoqués par certaines chimiothérapies.

Pour combattre l'anémie, des formes synthétiques d'[érythropoïétines](#) ADN-recombinées sont souvent utilisées. Les médicaments les plus généralement prescrits pour l'anémie sont Procrit (epoetine alpha) et Aranesp (darbepoietin alpha). De même, pour combattre la neutropénie,

les [facteurs de croissance](#) granulocytaire (*granulocyte-colony stimulating factors G-CSF en anglais, ndt*), Neupogen (filgrastim) et Neulasta (pegfilgrastim), sont utilisés. Ces agents ne sont normalement pas prescrits pour un emploi à long terme bien qu'ils puissent être utilisés durant des années, dans certains cas. Dans le cas de [myélosuppression](#) induite par la chimiothérapie, ces agents aident l'organisme à atteindre et maintenir des niveaux convenables pour les composants sanguins affectés.

Erythropoïétine

Procrit et Aranesp sont utilisés pour combattre l'anémie associée au cancer en stimulant la production de globules rouges. Ils sont aussi souvent utilisés chez les patients avec une insuffisance rénale qui sont en dialyse. Dans le cas de la MW, l'anémie est fréquemment causée soit par une infiltration de la moelle osseuse par des cellules tumorales, soit par la chimiothérapie. Ainsi Procrit et Aranesp peuvent être utilisés en mesures [palliatives](#) pour différer une chimiothérapie ou pour restaurer les globules rouges détruites par la chimiothérapie. Procrit et Aranesp sont administrés en [injections sous cutanées](#), habituellement hebdomadaires, bimensuelles ou mensuelles, qui peuvent souvent être réalisées au domicile par les patients ou des accompagnants entraînés. Ils sont généralement bien tolérés avec une gêne minime lors de l'injection. Il y a eu récemment beaucoup de débats concernant l'emploi de ces agents dans des buts palliatifs chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie, et certains médecins, certaines institutions, ou compagnies d'assurances santé, peuvent refuser de fournir ce médicament.

Facteurs de croissance granulocytaire

Neupogen et Neulasta sont utilisés pour traiter la neutropénie, une diminution du nombre de [granulocytes](#) neutrophiles simplement [neutrophiles](#) (globules blancs chargés de lutter contre l'infection), qui résulte souvent d'une chimiothérapie. Ils sont aussi utilisés pratiquement dans tous les protocoles de greffe de moelle osseuse et de [cellules souches](#), y compris la collecte de [cellules souches du sang périphérique](#), et occasionnellement pour les neutropénies résultant d'une infiltration médullaire par des cellules malignes (un autre sujet controversé). Ces agents biologiques peuvent être administrés au cabinet du médecin, en clinique ou en hôpital, mais peuvent aussi être administrés en sous-cutané, au domicile, par le patient ou un accompagnant formés. Numération et formule sanguines sont contrôlées régulièrement pour maintenir des niveaux convenables des différents éléments.

Neupogen et Neulasta sont généralement bien tolérés; les effets secondaires sont habituellement mineurs et transitoires mais peuvent causer une faible gêne lors de l'injection et ainsi que des douleurs osseuses.

OPTIONS DE TRAITEMENT- CHIMIOTHÉRAPIE/ TRAITEMENTS DE FOND DE LA MALADIE

Bien qu'il existe un certain nombre de traitements disponibles pour la MW, aucun n'apparaît clairement comme un traitement de choix. Jusqu'à présent il y a eu peu d'études opposant un traitement contre un autre dans des essais cliniques de Phase III. Comme indiqué précédemment, on ne doit pas se fonder uniquement sur le niveau d'IgM sérique pour initier un traitement et le traitement précoce de patients asymptomatiques ne semble pas avoir d'influence sur le pronostic et l'espérance de vie. Néanmoins, on devrait considérer, chez des patients précédemment asymptomatiques, qu'il est nécessaire de les traiter immédiatement s'ils commencent à développer l'une ou l'autre de ces manifestations: [cytopénie](#) en relation avec la maladie (telle qu'une anémie avec un niveau d'hémoglobine <10g/dL), [adénopathie volumineuse](#) ou [organomégalie](#), syndrome d'hyperviscosité, neuropathie progressive sévère, [amylose](#), [cryoglobulinémie](#) (présence [cryoglobulines](#) dans le sang), [maladie des agglutinines froides](#) ou indices de [transformation de la maladie](#). ¹⁴

La considération peut-être la plus importante lorsqu'il s'agit de décider quel traitement à mettre en œuvre, est celle portée principalement sur les caractéristiques de la maladie de chaque patient pris individuellement: la présence d'une cytopénie particulière, la nécessité de contrôler rapidement la maladie, l'âge ou l'état de santé général, la candidature potentielle à une greffe [autologue](#).

Finalement, avant que le patient et le médecin traitant choisissent un plan de traitement, les résultats thérapeutiques du traitement proposé devraient être évalués en utilisant les critères de réponse actualisés lors du Sixième Atelier International sur la Macroglobulinémie de Waldenström ¹⁵

Ces critères de réponse nouvellement révisés ont aussi été adoptés pour les Directives du NCCN ® Version 2.2013 (Voir l'Annexe 1).

AGENTS ALKYLANTS

La chimiothérapie doit son origine au gaz moutarde de la Première Guerre Mondiale, lorsqu'on eut l'occasion de constater que la moutarde nitrogénée avait un effet toxique sur les globules blancs, donc un potentiel d'utilisation dans le traitement de la leucémie et des maladies proches, ce qui donna naissance à une catégorie de produits chimiques dénommés *agents alkylants*. Ce sont des médicaments non spécifiques, qui ciblent les cellules à croissance rapide dans tout l'organisme (« *cell-cycle agents* » en anglais qui interdisent la division cellulaire, *ndt*). Aussi ils n'affectent pas seulement les cellules malignes, mais les cellules qui se divisent rapidement, celles de la moelle osseuse, du revêtement interne de l'estomac, et des follicules capillaires, causant souvent une neutropénie, nausée et perte des cheveux.

Bien que les agents alkylants aient été utilisés en monothérapie dans le passé, des combinaisons avec d'autres agents sont plus populaires et beaucoup plus efficaces. Les combinaisons de médicaments avec les acronymes CHOP, R-CHOP, R-CVP, R-CD, R-FC (pour en citer quelques-unes) sont décrites plus loin dans cette brochure.

Chlorambucil (Leukeran)

Le chlorambucil est l'un des agents alkylants les plus vieux et le plus communément utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), du lymphome non-Hodgkinien (LNH) et de la MW, qui est employé depuis plus de quarante ans. Il est relativement bon marché, cause potentiellement peu de nausées, et, bien que non curatif, donne fréquemment des réponses prolongées. Le chlorambucil peut être donné quotidiennement ou par intermittence à six semaines d'intervalles, jusqu'à ce que le patient atteigne un palier d'amélioration des symptômes et une stabilisation du niveau de la protéine IgM. La thérapie est alors interrompue jusqu'à rechute, où le traitement peut être repris avec chlorambucil ou en utilisant un autre agent. La réponse au chlorambucil est lente et peut ne pas convenir aux patients qui nécessitent un contrôle rapide de la maladie; les patients sont habituellement traités durant six mois avant qu'on interrompe la thérapie. [16](#)

Pour certains patients MW, particulièrement les vieillards fragilisés, chlorambucil peut être tout à fait acceptable pour un contrôle à long terme de la maladie sur plusieurs années.

Quoique chlorambucil soit généralement un traitement sans risque, dans de rares cas il a conduit au développement d'une leucémie aiguë et/ou d'une [myélodysplasie](#). ¹⁷ Il devrait également être utilisé avec modération chez les patients considérés comme des candidats potentiels à une greffe autologue car il peut endommager les cellules souches. Chlorambucil est donc rarement utilisé chez des patients de moins de 65 ans.

Cyclophosphamide (Cytosan)

Comme chlorambucil, cyclophosphamide a été un agent alkylant de base durant de nombreuses années, fréquemment donné comme élément d'une thérapie combinée. ^{18, 19} Ce médicament peut être donné oralement ou plus couramment en intraveineuse. Il est classiquement donné en un cycle toutes les trois semaines pour un total de six à huit cycles. De façon rare, la prolongation du traitement peut conduire à une augmentation du risque de cancer de la vessie. Cyclophosphamide semble entraîner un risque moindre de leucémie aiguë et/ou de myélodysplasie que chlorambucil. Cyclophosphamide ne semble pas abîmer les cellules souches et peut donc être utilisé chez des patients qui pourraient avoir besoin d'un recueil de cellules souche en prévision d'une greffe de moelle osseuse.

Bendamustine (Treanda ou Levact)

Bendamustine est un médicament développé dans les années 60 dans l'ancienne Allemagne de l'Est. Ce n'est qu'à partir des années 90 que ses effets chez les patients ont été officiellement étudiés. La structure chimique unique de Bendamustine lui donne les propriétés d'un agent alkylant, tel cyclophosphamide, en même temps que les propriétés d'un [analogue de nucléoside](#), tel fludarabine. Bien qu'officiellement classifié comme agent alkylant on peut penser que ce produit est une combinaison potentielle d'agent alkylant et d'analogue de nucléoside. La U.S. Food and Drug Administration (FDA) a homologué bendamustine fin 2008 pour le traitement des patients avec un lymphome des cellules B non-hodgkinien indolent ayant progressé durant ou dans les six mois d'un traitement par rituximab ou contenant du rituximab.

Bendamustine a été utilisée à la fois en thérapie solo ou en combinaison avec d'autres agents tels que rituximab, prednisone ou fludarabine. Une étude qui a fait date, publiée en 2008, a évalué bendamustine plus rituximab (BR) versus R-CHOP chez des patients avec un lymphome indolent non-hodgkinien jamais traités, incluant 42 patients MW. Le taux global de réponse était similaire à celui de R-CHOP (96% vs 94%). La rechute atteignit seulement 2 des 23 patients traités avec BR, contre 7 des 17 patients traités avec R-CHOP. Les patients traités avec BR manifestèrent beaucoup moins d'effets secondaires. [20](#)

L'utilisation de bendamustine seule, ou bendamustine plus rituximab (ou ofatumumab chez les patients intolérants à rituximab) a été étudiée chez 30 patients MW, en rechute ou réfractaires, et a fait l'objet d'un rapport en 2011. [21](#) Cette étude a démontré de façon convaincante que bendamustine seule ou en combinaison avec un anticorps *monoclonal* anti-CD20 était bien tolérée et donnait de très bonnes réponses, durables chez des patients précédemment traités.

Comme résultat des deux études citées ci-dessus (et en tenant compte d'autres études et observations et aussi d'une vaste utilisation clinique de bendamustine par des médecins soignant des patients MW), l'utilisation de Bendamustine seule ou en combinaison avec un anticorps monoclonal anti-CD-20 est maintenant recommandée comme une option de traitement à la fois en première ligne et après rechute pour la MW. On ignore encore si bendamustine a une toxicité sur les cellules souches ou si elle entraîne un risque de transformation, aussi les protocoles de traitement contenant bendamustine devraient être utilisés avec précaution chez les patients ou le recueil des cellules souches est potentiellement envisageable tout comme chez des patients déjà lourdement traités.

LES ANALOGUES DE NUCLEOSIDE (OU DE PURINE)

Les analogues de nucléoside font partie d'une classe étendue de médicaments anticancer dénommés *antimétabolites*. Alors que les agents alkylants peuvent être destructeurs pour toute cellule à croissance rapide, les analogues de purine agissent spécifiquement sur les cellules qui prolifèrent. Deux analogues de purine, le phosphate de fludarabine

(Fludara) et cladribine, aussi connu sous le nom 2CdA (Leustatine), ont connu un usage fréquent dans les années 1990, comme alternatives aux agents alkylants dans le traitement de la MW.

Fludarabine et cladribine sont souvent utilisés en combinaison avec d'autres agents dans le traitement de la MW. [22](#), [23](#) La monothérapie (un seul agent) avec des analogues de nucléoside est rarement utilisée désormais. [24](#), [25](#)

Fludarabine a été approuvé initialement pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Cladribine a été approuvée pour le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. Ces deux médicaments ont plus tard montré qu'ils étaient actifs dans le traitement de la MW. Chacun de ces deux médicaments a ses défenseurs parmi des chercheurs respectables, sans qu'on puisse démontrer de façon claire que l'un est supérieur à l'autre. La plupart des médecins penchent vers le médicament avec lequel ils sont le plus familiarisés. D'autres considérations comme la facilité d'emploi, la commodité du dosage et la durée du traitement peuvent entrer dans la décision de traitement.

Les analogues de nucléosides sont généralement bien tolérés, mais ils ont été impliqués dans le développement de complications hématologiques et [immunosuppressives](#). [26](#), [27](#) Leur potentiel de toxicité pour les cellules souches hématopoïétiques est bien établi, et une sélection prudente des patients est requise, car la collecte future de cellules souches pour une possible greffe autologue peut s'avérer difficile, voire impossible, après leur utilisation. La réduction notable des globules blancs (particulièrement les neutrophiles et les [lymphocytes T CD4+](#)) qui accompagne une thérapie aux analogues de nucléoside peut entraîner une susceptibilité accrue aux infections. Des déclenchements d'infections à herpes zoster (zonas) sont courants, il est en conséquence recommandé d'utiliser une prophylaxie antivirale pendant une thérapie aux analogues de nucléoside et de la prolonger un certain temps ensuite. De même, une [prophylaxie](#) antibiotique est recommandée dans certains cas pour prévenir des infections bactériennes. Des rapports récents ont fait état d'une augmentation du développement de myélodysplasie

et de leucémies aiguës, ainsi qu'une incidence accrue de transformation chez des patients MW traités aux analogues de nucléoside.

Du fait que le risque est estimé supérieur à 15%, on recommande maintenant de limiter l'exposition à ces agents chez les jeunes patients. On a aussi observé un risque faible mais néanmoins accru de cancers secondaires chez les patients traités avec des analogues de nucléoside.

Fludarabine (Fludara)

Fludarabine est administrée de façon classique par voie intraveineuse durant quatre ou cinq jours consécutifs en trois ou quatre cycles. Fludarabine peut aussi être donné sous forme de comprimés – c'est plus souvent le cas en dehors des Etats-Unis. Le nombre de cycles est déterminé par la réponse du patient; quatre à six cycles ont été habituellement réalisés, mais des informations récentes sur la toxicité à long terme des analogues de nucléosides dans le traitement de la MW ont incité à tenter de réduire le nombre de cycles reçus par le patient. Les réponses différées sont très courantes avec fludarabine; il n'est pas inhabituel de voir l'IgM d'un patient continuer à diminuer durant 6 à 12 mois après la fin du traitement. En sorte que la patience est un facteur à ne pas négliger, lorsque l'on évalue l'efficacité de fludarabine.

Cladribine (2 Cda ou Leustatin)

Cladribine est classiquement administré par voie intraveineuse, habituellement durant cinq jours consécutifs, chaque traitement exigeant environ deux heures. Il peut aussi être donné en traitement continu durant sept jours au moyen d'une pompe permanente portée par le patient. Le traitement habituel consiste en deux, quatre, ou plus de ces cycles, espacés de quatre semaines. Comme c'est le cas avec fludarabine, la pratique courante favorise une limitation du nombre de cycles au minimum requis par chaque patient. Cladribine provoque habituellement une diminution globale plus rapide de l'IgM que fludarabine.

LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les anticorps font partie intégrante du système immunitaire de l'organisme. Ils circulent dans le flot sanguin et s'attachent aux molécules de surface (*antigènes*) trouvées sur les bactéries et autres substances étrangères. Les anticorps monoclonaux (MAbs) sont des anticorps identiques, qui sont produits au laboratoire en grandes quantités à partir d'un seul clone de cellule. Ces anticorps reconnaissent et s'attachent d'eux-mêmes aux antigènes spécifiques trouvés sur la surface des cellules cibles. L'anticorps monoclonal rituximab (Rituxan) est conçu pour reconnaître et s'attacher à l'antigène CD20 trouvé sur la surface des lymphocytes B. Une fois que rituximab s'est accroché sur le récepteur CD20 trouvé sur les lymphocytes B MW, il peut soit détruire la cellule cible soit activer le système immunitaire pour qu'il la détruise.

Bien qu'il n'y ait actuellement pas de traitement de première ligne standard pour la MW, la plupart des cliniciens et des chercheurs croient qu'un traitement directement anti CD-20 devrait figurer dans un tel protocole. D'autres MAbs qui ciblent des antigènes similaires ou différents sur les lymphocytes B sont décrits ci-dessous. Il y a un nombre significatif de nouveaux MAbs actuellement en cours d'essais cliniques, qui apparaissent prometteurs dans le traitement des lymphomes.

Rituximab (Rituxan ou Mabthera)

Rituximab fut le premier anticorps monoclonal à recevoir l'approbation de la FDA (*Food and Drugs Administration, ndt*) pour le traitement du cancer. Approuvé pour les rechutes du lymphome non-hodgkinien en 1998, rituximab est devenu d'un emploi courant en thérapie de première intention comme en thérapie combinée et, récemment, en thérapie de maintenance. [28, 29](#) Les protocoles de traitement d'immunothérapie par rituximab varient. Le protocole le plus courant de quatre perfusions hebdomadaires de Rituxan donnerait un taux de réponse global de 20-30%. Un protocole rituximab étendu de quatre perfusions hebdomadaires, suivies de quatre perfusions hebdomadaires supplémentaires huit semaines plus tard, procurerait un taux de réponse global de 40-50%. [30](#)

Le profil génétique du patient peut influencer significativement le taux de réponse au Rituxan en monothérapie. Les patients avec le [polymorphisme](#) privilégié FcγRIIIA-158 peuvent avoir un taux de réponse jusqu'à quatre fois plus élevé que les patients ayant un profil génétique défavorable.³¹ Le test pour ce polymorphisme bénéfique est maintenant approuvé par la FDA et sera probablement utilisé plus fréquemment dans un futur proche.

Pratiquement, toutes les thérapies MW utilisant rituximab en combinaison avec d'autres agents ont des taux de réponse supérieurs aux monothérapies Rituxan. Un certain nombre de ces thérapies combinées seront décrites plus loin.

Les effets secondaires les plus courants de rituximab sont relatifs à la perfusion. Il est très fréquent pour un patient de développer des frissons, de la fièvre et des tremblements durant les tout premiers traitements rituximab. Afin de réduire ces effets indésirables, on donne des médicaments à titre préventif avant toute perfusion de rituximab. Généralement, un [antipyrétique](#) comme paracétamol, des antihistaminiques et le cas échéant des corticostéroïdes, incluant prednisone, sont utilisés. Les perfusions de rituximab sont alors généralement beaucoup mieux tolérées.

La thérapie rituximab chez les patients MW ayant un niveau élevé d'IgM sérique peut provoquer un « flare » IgM (*un accroissement rapide du niveau d'IgM, ndt*) induit par rituxan. ^{32, 33} Les patients peuvent avoir une augmentation marquée de leurs niveaux d'IgM après la perfusion de rituximab, provoquant une augmentation de viscosité sérique avec syndrome d'hyperviscosité ultérieure, une aggravation des neuropathies liées à l'IgM, une cryoglobulinémie et d'autres complications induites par l'IgM. Le « flare Rituxan », ainsi qu'il est plus généralement connu, est un phénomène non prédictible et nécessite en conséquence d'être surveillé de près par le médecin traitant. Le flare peut durer de quelques semaines à quelques mois et n'indique pas un échec du traitement. ³⁴ La fréquence rapportée est de 40-50% quand rituximab est employé en monothérapie. En thérapie combinée le phénomène de flare semble être moins fréquent mais reste non prédictible. De nombreux médecins prônent l'emploi de la plasmaphérèse pour réduire le niveau d'IgM avant une thérapie rituximab chez les patients présumés à haut risque.

Rituximab cause globalement moins de myélosuppression que n'importe quel autre agent, alkylant ou analogue de nucléoside. Bien que considéré comme l'un des traitements les moins toxiques de la MW, il peut néanmoins provoquer une réduction significative quoique transitoire du nombre des lymphocytes B.

Thérapie de maintenance Rituximab

Actuellement il n'existe aucun moyen pour guérir de la MW. Beaucoup de patients peuvent connaître des réponses longues et durables avec un traitement particulier, mais le retraitement dans un certain moment du futur est inéluctable pour la plupart. Les chercheurs continuent de travailler pour améliorer les approches actuelles en essayant de nouvelles drogues aussi bien que de nouvelles combinaisons de drogues. Comme les réponses aux traitements plus nouveaux continuent de s'améliorer et deviennent pérennes et plus longues, la question d'un traitement de maintenance, particulièrement une maintenance rituximab (MR) prend de l'ampleur. MR est un traitement prolongé donné après le processus initial de chimiothérapie (habituellement une combinaison de thérapie rituximab) ait produit ses effets et réduit la charge tumorale. Le but de la thérapie de maintenance est de prolonger la période de temps avant que le retraitement devienne nécessaire.

Le rôle exact de la thérapie de maintenance avec rituximab dans la MW est sujet à controverse. Récemment, elle a été rajouté dans les recommandations durables du NCCN® (*National Comprehensive Cancer Network, ndt*) comme une option raisonnable pour la MW/LLP et à envisager pour les patients ayant répondu à une thérapie basée sur rituximab. En dépit d'une utilisation répandue et de résultats très encourageants, l'absence d'essais cliniques officiels a entravé l'évaluation exacte du rôle de la thérapie de maintenance dans la MW. La maintenance rituxan MR a fait l'objet de recherches approfondies dans un lymphome indolent plus fréquent appelé lymphome folliculaire et dans plusieurs études on a constaté qu'elle avait réduit de manière significative le risque de rechute après trois ans entre 40 et 65%. Une étude convaincante publiée dans une revue renommée de cancérologie a démontré que deux ans de thérapie de maintenance avec rituximab augmentaient de façon spectaculaire les chances de survie pour des patients souffrant d'un lymphome non-hodgkinien indolent. [35](#)

Cette étude confirme qu'un traitement par maintenance rituximab est hautement favorable pour tous les patients, y compris ceux qui ont déjà reçu rituximab inclus dans un traitement initial. La thérapie par maintenance rituximab a été appliquée en tant qu'une perfusion unique tous les trois mois pendant une période de deux ans. Les résultats firent apparaître une médiane de [survie sans progression](#) trois fois supérieure chez les patients traités par rituximab comparée à celle des patients non traités par maintenance. Le risque de progression était diminué de 60%.

Une analyse rétrospective de 248 patients MW ayant reçu rituximab + chimiothérapie et parmi lesquels 35% continuèrent avec une maintenance rituximab, a permis de montrer une amélioration significative de la médiane de survie sans progression de 56,3 mois chez les patients avec maintenance versus 28,6 mois pour ceux sans maintenance. ³⁶ Les niveaux plus faibles de l'IgM sérique aussi bien que l'amélioration de la durée des réponses furent observées dans le groupe avec maintenance. Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients MW en MR sont des niveaux d'hémoglobine inférieurs à la normale et des infections respiratoires plus fréquentes. De nombreux experts de la MW ont maintenant l'impression que les patients MW qui répondent à un traitement initial avec rituximab seul ou en combinaison devraient rentrer dans le cadre d'une maintenance rituximab.

Dans la MW, le protocole de maintenance rituximab le plus fréquemment utilisé est une perfusion unique de rituximab tous les deux ou trois mois, pendant une période de deux ans. D'autres protocoles sont à l'étude et dans l'une d'entre elles bortezomib et dexaméthasone étaient ajoutés chaque trimestre pour les patients qui avaient répondu à la combinaison initiale de bortezomib, dexaméthasone et rituximab (BDR).

Ofatumumab (HuMax-CD20 ou Arzerra)

Ofatumumab est anticorps monoclonal anti-CD-20 humain avec une activité du [complément](#) plus importante que rituximab. Approuvé aux USA pour les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique il est maintenant utilisé dans d'autres affections telles que la MW, particulièrement dans le cas où un patient ne tolère pas les perfusions de rituximab.

Un essai clinique de Phase II a démontré qu'ofatumumab pouvait être administré avec succès aux patients MW, en incluant ceux qui sont intolérants à rituximab. [37](#) L'étude a démontré qu'ofatumumab est cliniquement actif chez les patients MW et qu'il a un profil toxique acceptable. Un « flare » d'IgM peut survenir avec ce produit comme avec rituximab. Le taux global de réponse était de 59%, y compris un taux global de réponse de 50% chez les patients MW avec une IgM \geq 40g/L. A la suite de ce résultat et des résultats d'autres études, ofatumumab a été ajouté aux directives du NCCN [®] pour la MW/LLP et recommandé pour le traitement après rechute des patients intolérants à rituximab. D'autres études sont en cours avec ofatumumab en combinaison avec bortezomib (Velcade), qui aideront à évaluer l'efficacité et la sécurité chez les patients MW.

Alemtuzumab (Campath)

Alemtuzumab est un anticorps monoclonal qui cible l'antigène CD52 sur les lymphocytes B (et les [mastocytes](#)) plutôt que l'antigène CD20 ciblé par rituximab. Comme c'est le cas de tous les MAb, son efficacité dépend de l'importance avec laquelle la cellule maligne exprime cet antigène spécifique. Initialement développé comme traitement de la leucémie lymphoïde chronique, il a produit pour la MW un taux global de réponse de 76% dans un essai clinique.

[38](#) Alemtuzumab a aussi une affinité pour le récepteur CD52 dans les mastocytes de la moelle osseuse, qui sont augmentés chez les patients MW et offrent un support aux cellules malignes MW. Une thérapie combinée avec rituximab est actuellement envisagée par les cliniciens chercheurs.

Les protocoles de traitement sont variés, bien que les doses prescrites soient habituellement plus fréquentes que celles de rituximab. Le tableau des effets secondaires induits par la perfusion est similaire à celui du rituximab. Une forme sous-cutanée d'alemtuzumab est disponible qui réduit les réactions au moment de l'injection. Alemtuzumab peut avoir des effets toxiques hématologiques important et en conséquence n'est pas considéré comme une thérapie de première ligne dans la MW. La réactivation du [cytomégalo virus](#) chez les patients précédemment traités est un sujet d'inquiétude.

INHIBITEURS DU PROTEASOME

Bortézomib (Velcade)

Bortezomib est le premier d'une nouvelle classe de médicaments appelés inhibiteurs du protéasome. Les protéasomes sont de grandes protéines complexes présentes dans toutes les cellules et qui aident à réguler la croissance et la mort cellulaire. Lorsque les protéasomes sont inhibés par bortezomib, de nombreux types de cellules cancéreuses, y compris celles qui sont communes au lymphome et au myélome multiple, subissent *l'apoptose* (mort cellulaire). Les cellules non cancéreuses normales semblent capables de tolérer bortezomib sans difficultés importantes.

Dans un essai clinique de référence, de Phase II sur la MW, bortezomib a été donné sous forme d'injection intraveineuse les jours 1, 4, 8, et 11 tous les 21 jours jusqu'à huit cycles. Une diminution rapide de l'IgM sérique a été observée, et le taux de réponse global était de 85 %. ³⁹ Un point important est l'écart observé occasionnellement entre une baisse des taux sériques d'IgM et une réduction véritable des cellules tumorales dans la moelle osseuse. Les patients ayant reçu bortezomib seul ou en combinaison peuvent avoir besoin de biopsies de moelle osseuse plus fréquemment afin d'évaluer correctement la réponse à la thérapie. Des effets secondaires importants, tels que la neuropathie périphérique ont entraîné une réduction des doses et la modification de la suite des posologies dans les essais et la pratique clinique. ⁴⁰ Des effets secondaires moins fréquents sont : un dysfonctionnement du système nerveux autonome (fluctuation de la pression sanguine, troubles du rythme cardiaque), ainsi que des diminutions des éléments figurés du sang (cytopénies). Des ajustements du dosage comme une administration hebdomadaire au lieu de deux fois par semaine ont considérablement réduit l'incidence ultérieure de la neuropathie périphérique et d'autres effets secondaires. Il n'existe pas de données sur l'utilisation du bortezomib en sous-cutanée chez les patients MW, bien que chez les patients atteints de myélome, il ait été utilisé avec une plus faible incidence sur la neuropathie qu'avec l'utilisation intraveineuse. Bortezomib est maintenant principalement utilisé dans différentes combinaisons avec rituximab et d'autres agents et semble atténuer le phénomène du « flare » lié au rituximab.

Carfilzomib

Carfilzomib est un inhibiteur du protéasome plus récent et il est actuellement évalué en combinaison avec le rituximab et la dexaméthasone dans des essais cliniques de Phase II chez les patients MW. Des combinaisons avec rituximab, dexaméthasone et les inhibiteurs du protéasome comme carfilzomib montrent des niveaux élevés d'activité chez les patients MW. Semblable à l'action de bortézomib, carfilzomib est cependant un inhibiteur du protéasome irréversible et semble donc être plus efficace. A ce stade, des résultats préliminaires indiquent que le traitement semble être bien toléré, il a moins d'effets secondaires comme la neuropathie périphérique, améliore le nombre de globules rouges (anémie), et réduit rapidement le taux d'IgM. Les résultats préliminaires d'une étude utilisant carfilzomib + rituximab + dexaméthasone ont montré un taux de réponse global de 75 % sans neuropathie sévère rapportée. ⁴¹ Bien que n'étant pas à l'heure actuelle officiellement approuvé pour le traitement de la MW dans une thérapie primaire ou après rechute, on peut s'attendre à la recommandation de carfilzomib pour le traitement de la MW dans un avenir relativement proche.

IMMUNOMODULATEURS / IMMUNOSUPPRESSEURS

Immunomodulateurs (IMiDs)

Initialement développé et commercialisé en Europe dans les années 1960 comme sédatif, thalidomide (Thalomid) a été retirée du marché quand elle a été utilisée par des femmes enceintes et fut reconnue responsable de malformations congénitales. On a découvert par la suite qu'elle était efficace dans le traitement de la lèpre, et à la fin des années 90 on s'aperçut qu'elle montrait une activité significative dans le traitement du myélome multiple

Les dérivés immunomodulateurs de la thalidomide (*IMiDs pour immunomodulatory thalidomide derivatives en anglais, ndt*), dont lenalidomid (Revlimid) et pomalidomid (Actimid), détruisent les tumeurs cancéreuses par quatre mécanismes d'action : les IMiDs assèchent les cellules tumorales en inhibant la vascularisation et donc en supprimant leur approvisionnement sanguin (effet anti-angiogénique); les IMiDs renforcent la capacité des lymphocytes T (*cellules T*) et des cellules NK (*pour Natural Killer cells en anglais, ou cellules tueuses naturelles, ndt*) à détruire les tumeurs; les IMiDs bloquent certaines des interactions entre les cellules tumorales et d'autres cellules (stromales)

dans le [*microenvironnement médullaire*](#) ; et enfin les IMiDs semblent tuer les cellules tumorales directement, par un mécanisme qui n'est pas encore complètement élucidé.

Thalidomide s'est montré être un agent actif dans la MW mais n'est pas aussi efficace que lorsqu'elle est utilisée pour le myélome multiple. -Thalidomide améliore l'efficacité du rituximab lorsqu'ils sont utilisés en combinaison. La combinaison de thalidomide et de rituximab peut être très utile chez les patients MW qui sont en myélosuppression significative, mais n'exigent pas un contrôle de la maladie immédiat. Un taux de réponse global de 70% soutenu par une survie sans progression médiane de 3 ans a été observé.⁴² Des effets secondaires, en particulier une neuropathie périphérique, une constipation et une sédation, ont été notés la plupart du temps à des doses plus élevées.

L'utilisation de la deuxième génération d'IMiD lénalidomide dans la MW est déconseillée en raison du développement d'une anémie aiguë et persistante observée chez de nombreux patients MW. ⁴³

La troisième génération d'IMiD pomalidomide plus récente est en cours d'investigation en laboratoire et en essais cliniques pour l'utilisation dans la MW. Le Pomalidomide a une efficacité en tant qu'agent unique et avec la dexaméthasone pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire et a moins d'effets secondaires liés à la neuropathie. Une étude de phase I de pomalidomide chez les patients en rechute et/ou réfractaire dans la MW a montré que le pomalidomide est bien toléré. ⁴⁴ Pomalidomide peut également stimuler le système immunitaire pour combattre les cellules cancéreuses et peut améliorer l'efficacité de dexaméthasone et rituximab.

En conséquence, un essai clinique évalue actuellement la combinaison de pomalidomide, de dexaméthasone et de rituximab dans la MW.

Corticostéroïdes (Stéroïdes)

Les corticostéroïdes sont un groupe d'analogues naturels et synthétiques d'hormones sécrétées par la glande pituitaire. Les corticostéroïdes sont impliqués dans une large variété de processus physiologiques, y compris la réponse au stress, la réponse immunitaire et la régulation de l'inflammation.

Les effets immunosuppresseurs des corticostéroïdes (« stéroïdes ») tels que prednisone et dexaméthasone sont mal compris.

Bien que rarement utilisé en monothérapie dans le traitement de la MW, ils sont fréquemment administrés en combinaison avec d'autres thérapies. La dexaméthasone est environ dix fois plus puissante que la prednisone et a une durée d'action généralement plus longue. Les stéroïdes seuls ou dans une thérapie de combinaison peuvent être bénéfiques chez des patients qui développent des complications hématologiques associées à la MW, tels que la cryoglobulinémie, la maladie des agglutinines froides, et la thrombocytopénie. Les effets secondaires sont fréquents et sont proportionnels à la dose et la durée du traitement. Ceux-ci peuvent être des effets excitateurs sur le système nerveux central, comme l'euphorie, la psychose, et l'insomnie; l'ostéoporose induite par les stéroïdes, le glaucome, la cataracte, la fonte musculaire; une sensibilité accrue aux infections et enfin un gain de poids et une stimulation de l'appétit. Malgré les effets secondaires potentiels à long terme d'une thérapie aux stéroïdes, l'utilisation de stéroïdes, en combinaison avec des anticorps monoclonaux ou d'autres agents de chimiothérapie est très répandue, compte tenu de la courte durée habituelle du traitement (et les effets secondaires réduits), ainsi que de l'action synergique connue des stéroïdes lorsqu'ils sont utilisés pour la MW en combinaison.

THERAPIES CIBLEES / INHIBITEURS DE VOIES DE COMMUNICATION

Everolimus (RAD001 ou Afinitor)

Everolimus est un type de thérapie ciblée qui bloque la protéine mTOR, une protéine qui favorise normalement la croissance et la survie cellulaire. Utilisé entre autres pour traiter le cancer avancé du rein et du sein, Evérolimus pourrait aussi stopper le développement par les tumeurs de nouveaux vaisseaux sanguins (*angiogénèse*), ce qui permettrait de limiter leur croissance. Un essai en Phase II pour la MW a montré qu'everolimus a une forte activité en monothérapie, avec un taux de réponse global de 70 % et une toxicité gérable chez les patients WM en rechute. ⁴⁵ Les effets secondaires peuvent être des cytopénies et une toxicité pulmonaire. Des désaccords entre l'IgM et l'envahissement tumoral de la moelle osseuse sont fréquents, désaccords dans lesquels la diminution de l'IgM ne s'accompagne pas d'amélioration dans la maladie sous-jacente. Des biopsies de moelle osseuse peuvent s'avérer nécessaires pour clarifier la réponse.

Les instructions du NCCN ® (*pour National Comprehensive Cancer Network en anglais, ndt*) pour la MW et le LLP ont récemment ajouté everolimus dans les schémas de traitement recommandés pour une thérapie (de sauvetage) après rechute des patients MW. De nouveaux traitements combinés contenant everolimus devraient être envisagés prochainement dans des essais cliniques sur la MW.

ASSOCIATIONS DE MEDICAMENTS

Des combinaisons de rituximab avec d'autres agents ont montré des réponses aussi bonnes ou meilleures qu'en monothérapie avec l'un des agents seul. Des taux de réponse globaux de plus de 90% sont habituels et le temps de réponse médian et la durée de réponse médiane sont considérablement améliorés. En conséquence, l'association médicamenteuse est utilisée plus souvent dans le traitement de la MW que la monothérapie. Il existe de nombreuses combinaisons différentes de médicaments utilisées dans le traitement de la MW; des schémas thérapeutiques en combinaison primaire et en traitement de rattrapage après rechute sont énumérés dans les annexes 4 et 5.

Le choix d'un traitement approprié devrait tenir compte de plusieurs facteurs importants: la nécessité d'un contrôle immédiat ou non immédiat de la maladie, la catégorie de risque du Système International de Cotation Pronostique pour la MW (*International Prognostic Scoring System for WM ou IPSSWM en anglais, ndt*), les caractéristiques de la maladie propres à chaque patient MW (syndrome d'hyperviscosité, neuropathie, anémie, cryoglobulinémie, etc.), et enfin, la potentielle candidature du patient à une greffe autologue de cellules souches, chez lequel l'utilisation prolongée des agents alkylants et analogues de nucléosides peut épuiser les [*cellules souches hématopoïétiques*](#).

Des acronymes sont souvent utilisés pour décrire les combinaisons de différents agents individuels. Les abréviations les plus couramment utilisées pour les agents individuels sont décrites dans l'annexe 6.

Il est important de noter que l'une des associations médicamenteuses les plus populaires pour les lymphomes et la MW dans un passé récent a été R-CHOP. [46](#) Récemment, les agents les plus toxiques doxorubicine (H) et vincristine (O) de la thérapie R-CHOP pour la MW ont été remis en cause. En fait, deux études récentes ont démontré une efficacité identique entre R-CD ou CP-R et R-CHOP;

en outre, les effets secondaires et les complications liés au traitement ont été fortement réduits lorsque doxorubicine et vincristine ont été supprimées de l'association médicamenteuse.⁴⁷

L'une des associations médicamenteuses la plus couramment utilisée est cyclophosphamide + rituximab + prednisone (ou dexaméthasone). L'utilisation de cette combinaison peut être avantageuse pour les plus jeune patients MW pour lesquels une greffe est une option future potentielle. Avec des taux globaux de réponse de 80% et des mesures de survie sans progression favorables,⁴⁸ cette combinaison éprouvée est privilégiée par beaucoup de cliniciens traitant la MW dans le monde entier.

L'association bendamustine + rituximab a certainement eu un impact important dans le traitement de la MW. De plus récentes combinaisons de bendamustine et de rituximab avec un ou deux autres agents seront certainement développées et évaluées dans le futur.

Pour de nombreux patients âgés, la combinaison d'un analogue de nucléoside tel que fludarabine et rituximab (+ / - stéroïde ou cyclophosphamide) demeure une option importante. Ces agents «anciens» ont prouvé qu'ils pouvaient être encore très efficaces chez le patient convenablement choisi. L'éventualité d'un prélèvement de cellules souches doit être abordée au moment de choisir ces combinaisons particulières.

Des combinaisons avec bortezomib (Velcade) sont de plus en plus populaires auprès des cliniciens chercheurs et méritent d'être mentionnées. Bien que bortezomib soit un traitement relativement nouveau pour la MW, un essai clinique récemment achevé a montré des taux de réponse très favorables avec la combinaison bortezomib + dexaméthasone + rituximab (BDR).⁴⁹ La neuropathie périphérique est une préoccupation majeure, mais un protocole bortezomib avec dosage réduit ou des injections sous-cutanées, ainsi que l'utilisation anticipée plus importante, de carfilzomib, inhibiteur du protéasome de seconde génération devrait réduire cette complication douloureuse du traitement.

GREFFE DE CELLULES SOUCHES

Parmi les traitements qui ont jusqu'ici prêté à discussion figure la greffe de cellules souches (*SCT pour Stem Cell Transplantation en anglais, ndt* - connue également comme « chimiothérapie à haute dose avec sauvetage de cellule souche » ou simplement « greffe de la moelle osseuse »). Deux types principaux de SCTs existent: la greffe de cellules souches autologue (*ASCT pour autologous stem cell transplantation en anglais, ndt*), dans laquelle le patient est son propre donneur de cellules souches hématopoïétiques et la greffe *allogénique*, dans laquelle le donneur de cellules souches est un autre individu, de préférence un parent (habituellement un frère ou une sœur), mais dans certains cas une personne non apparentée.

Les cellules souches sont des cellules primitives capables à la fois d'auto-renouvellement et de différenciation en un autre tissu. Dans ce cas, les cellules sont capables de se différencier en cellules de la moelle osseuse et du système immunitaire. Normalement, ces cellules souches vivent dans la moelle osseuse et voyagent en très petit nombre dans le sang. Pendant de nombreuses années, elles étaient obtenues à partir de la moelle osseuse, d'où le terme « transplantation de la moelle osseuse ». Bien que cette technique soit efficace et soit encore parfois effectuée douloureusement, elle a été largement remplacée par la collecte de cellules souches du sang périphérique.

Dans la greffe de cellules souches périphériques autologue la source de cellules souches est le propre sang du patient. Les cellules qui se trouvent dans la moelle osseuse sont amenées à migrer dans le sang au moyen d'un produit chimique biologique appelé facteur de croissance ou *cytokine* (voir la section les *facteurs de croissance des colonies de granulocytes*). Au bout d'environ cinq à dix jours d'injection sous-cutanée de facteur de croissance, les cellules souches du donneur sont collectées au moyen d'une technique appelée *aphérèse*, une procédure facile à réaliser qui est un peu semblable à la plasmaphérèse. Les cellules souches collectées peuvent être congelées et conservées dans l'azote liquide jusqu'à 20 ans et plus.

Le but de la greffe autologue est de détruire les cellules MW par l'administration d'un «conditionnement» ou d'un régime préparatoire impliquant des doses élevées de chimiothérapie avec plus ou moins de radiothérapie pour minimiser les dommages sur d'autres tissus, et par la suite de remplacer ou « sauver » la moelle osseuse avec les cellules souches du patient préalablement recueillies.

Après l'infusion, la colonisation des cellules souches infusées (prise de greffe) dans la moelle osseuse est rapide, habituellement dans les 10 jours. Deux à quatre semaines environ peuvent s'écouler avant que le système immunitaire redéveloppe les capacités de combattre les bactéries et cela peut prendre un peu plus longtemps avant que les éléments antifongiques et antiviraux du système immunitaire fonctionnent de façon adéquate. Les patients nouvellement greffés doivent faire très attention à ne pas être exposés aux maladies infectieuses pendant une période de plusieurs mois et sont surveillés avec soin par l'équipe responsable de la greffe.

Dans la greffe allogénique de cellules souches, les cellules souches sont données par un individu (donneur) dont le type de tissu (*HLA pour Human Leukocyte Antigen en anglais, ndt*) correspond à celui du patient (receveur). Dans la greffe allogénique, les donneurs peuvent être apparentés (habituellement un frère ou une sœur avec un HLA correspondant étroitement), syngéniques (un jumeau identique du patient – une correspondance parfaite) ou non apparentés (un donneur qui bien que non apparenté présente un degré de correspondance HLA très proche). Les allogreffes sont aussi effectuées maintenant en utilisant du sang de cordon ombilical comme source de cellules souches bien que cette technique ait rencontré des difficultés et s'avère rarement utilisée.

Au cours d'une greffe allogénique classique, le patient reçoit une chimiothérapie agressive et éventuellement une radiothérapie pour éradiquer la maladie. Dans le cas de la MW, la moelle osseuse est détruite (*myéloablation*) avec des doses de chimiothérapie qui causent un dommage minimal aux autres tissus et le patient reçoit ensuite l'injection des cellules du donneur sain. Le régime de conditionnement non seulement éradique la maladie mais a aussi un effet immunosuppresseur qui empêche le rejet des cellules souches du donneur par le système immunitaire du receveur. Le pronostic post-greffe est souvent lié à la *maladie du greffon contre l'hôte* aiguë et chronique (*GVHD pour graft vs. host disease en anglais, ndt*) qui peut mettre la vie en danger et nécessite l'utilisation de puissants médicaments immunosuppresseurs. Dans le cas de la MW (et d'autres leucémies et lymphomes), la GVHD peut coïncider avec la protection contre la rechute du cancer en raison de *l'effet du greffon contre la tumeur*. Dans ce cas, les cellules souches du donneur non seulement reconstituent

le système immunitaire du receveur mais peuvent reconnaître tout résidu de cellules MW et les détruire. C'est potentiellement un puissant et bénéfique « effet secondaire » et il est considéré comme l'un des meilleurs espoirs pour un traitement potentiellement curateur dans la MW.

Historiquement, la greffe allogénique a été considérée comme bien trop dangereuse pour la plupart des patients avec la MW. Cependant, la [greffe de cellules souches non-myéloablative](#), ou [mini-allo greffe](#), apparaît comme une nouvelle modification passionnante dans laquelle un protocole de conditionnement à intensité réduite, considérablement moins toxique pour le patient, est utilisé. Dans ces greffes non-myéloablatives, le protocole de conditionnement d'intensité réduite ne sert pas à éradiquer complètement la maladie du patient mais plutôt à préparer le système immunitaire du patient pour recevoir les cellules souches du donneur. Les cellules du donneur elles-mêmes constituent le principal objectif de cette thérapie. Le patient reçoit une dose plus faible de chimiothérapie, qui peut être couplée avec une radiothérapie, pour provoquer un effet immunosuppresseur sur les cellules de la moelle osseuse restantes suivie par une perfusion de cellules souches du donneur compatible. Après une période de plusieurs semaines, les cellules souches du donneur remplacent le système immunitaire du patient et idéalement commencent à attaquer les cellules MW (greffon contre l'effet de la tumeur) et les remplacent par des cellules normales saines. Le but de ce type de greffe expérimental et récent est de provoquer une réponse complète ainsi que de réduire les effets secondaires graves et la toxicité des greffons allogéniques conventionnels. [50](#)

Les greffes de cellules souches se sont révélées être efficaces dans le traitement de la MW pour de jeunes patients avec une maladie en rechute ou réfractaire, généralement à la suite de plusieurs lignes de traitements. [51](#) Les greffes de cellules souches autologues sont considérées comme une thérapie après rechute appropriée pour des patients choisis, elles sont associées à une mortalité due au traitement très faible et peuvent procurer un contrôle à long terme de la maladie. Alors que les greffes allogéniques ont des taux de mortalité liée au traitement élevés (grandement réduits en mini-allo greffes), le potentiel de réponses complètes durables est augmenté. Néanmoins, les greffes allogéniques sont actuellement recommandées uniquement dans le contexte d'essais cliniques.

NOUVEAUX TRAITEMENTS

Ibrutinib

Pour vivre et se multiplier, les cellules B MW dépendent d'une série complexe de signaux moléculaires par l'intermédiaire de protéines (récepteurs des cellules B) sur la surface de la cellule. Une cascade de signaux du récepteur de cellule B intacte est une condition essentielle pour la survie des tumeurs malignes à cellules B comme la MW. Une molécule spécifique, la tyrosine kinase de Bruton (*BTK pour Bruton's Tyrosine Kinase en anglais, ndt*) est essentielle dans la voie de signalisation BCR. Ibrutinib (précédemment appelé PCI-32765) est une petite molécule orale inhibiteur de BTK qui (inhibe) condamne la voie de signalisation BCR dans les cellules B humaines et conduit à l'apoptose (mort cellulaire). Un essai clinique de Phase II pour déterminer la réponse chez 16 patients avec une maladie en rechute ou réfractaires a démontré une réduction rapide des niveaux d'IgM et une augmentation correspondante des niveaux d'hémoglobine du patient. [52](#) Au moment de la publication de cette brochure, ibrutinib venait juste de recevoir de la FDA (*Food and Drug Administration*) une désignation de traitement novateur pour le traitement de la MW et du lymphome à cellules du manteau en rechute. Une désignation de traitement novateur vise à accélérer le développement et les procédures d'examen pour de nouveaux médicaments potentiels qui peuvent traiter une maladie grave voire mortelle, et qui montrent une amélioration importante par rapport aux traitements existants.

Périfosine et Enzastaurine

Les voies PI3K/Akt/mTOR et NF-κB sont des voies cellulaires biochimiques complexes impliquées dans la régulation de la mort cellulaire (apoptose), la division cellulaire, la croissance des vaisseaux sanguins de la tumeur et la prolifération tumorale dans la MW. Périfosine est un inhibiteur d'Akt, enzastaurine est un inhibiteur de PI3/Akt et évérolimus est un inhibiteur de mTOR (voir la discussion sur évérolimus dans le paragraphe Thérapies ciblées/ Inhibiteurs de voie). Ces agents biologiques font actuellement l'objet d'une recherche clinique active grâce à un certain nombre d'essais cliniques. [53](#), [54](#) Les nouveaux agents périfosine, évérolimus et enzastaurine fournissent des taux globaux de réponse de 35 à 70%. La plupart de ces agents sont bien tolérés, bien que certains patients MW aient rapporté de graves effets secondaires qui ont justifié l'arrêt du médicament en cause.

Grâce à l'utilisation de ces nouveaux agents biologiques, la compréhension de la biologie et de la thérapie de la MW ainsi que des mécanismes de résistance aux médicaments a progressé de façon significative. Les voies cellulaires sont complexes et souvent redondantes, ainsi pouvons-nous attendre à voir dans un proche avenir des associations médicamenteuses avec deux ou plusieurs de ces agents les plus récents couplés avec des agents plus couramment utilisés tels que rituximab et dexaméthasone.

LA RADIO-IMMUNOTHERAPIE

La radio-immunothérapie (*RIT pour Radioimmunotherapy en anglais, ndt*) combine la capacité de ciblage de la cellule par un anticorps monoclonal comme rituximab avec une particule radioactive ou *radioisotope*. Avec la RIT, l'anticorps se lie à un antigène spécifique présent sur les cellules cancéreuses, délivrant une dose de rayonnement directement sur la cellule ciblée. La cellule ciblée est ainsi détruite ; cependant non seulement la cellule ciblée est touchée, mais également les cellules environnantes. Afin de minimiser l'immunosuppression de cet "effet tir croisé", les patients avec un taux d'infiltration de la maladie dans la moelle osseuse supérieur à 25% sont exclus de ce traitement et cela inclut probablement beaucoup de patients MW. Des stratégies sont en cours d'élaboration pour résoudre ce problème. Deux médicaments RIT, Zevalin et Bexxar, ont reçu l'approbation de la FDA pour le traitement du lymphome non hodgkinien et des essais cliniques sont en cours. [55](#)

Les effets indésirables observés sous Zevalin et Bexxar sont similaires à ceux qui sont associés au rituximab: symptômes pseudo-grippaux bénins qui sont contrôlés par des médicaments tels que Benadryl et Tylenol. Les radiations ne rayonnent pas en dehors du corps, même si une petite quantité peut être présente dans les fluides corporels tels que le sang et l'urine durant une semaine après le traitement. Les patients sont invités à éviter les contacts avec d'autres personnes pendant une courte période de temps afin de limiter l'exposition au possible rayonnement.

Ibritumomab (Zevalin)

Zevalin se lie à l'antigène CD-20 qui se trouve sur la surface des cellules B normales et malignes, permettant au rayonnement de l'isotope yttrium-90 de les tuer. Différents protocoles existent pour l'administration, mais le schéma thérapeutique le plus courant prend 7-9 jours, avec deux administrations de Zevalin en utilisant deux radio-isotopes différents, l'indium-111 et l'yttrium-90. Chaque dose est précédée d'une dose réduite de rituximab dans le but de pré-épuiser les lymphocytes B et de minimiser la myélosuppression secondaire. La première dose de perfusion par voie intraveineuse de Zevalin utilise l'indium-111 (qui émet un rayonnement gamma qui peut être capté par scanographie) pour s'assurer qu'aucun excès de rayonnement n'aille jusqu'à la moelle, le foie, etc. Si la scanographie de rayonnement gamma est satisfaisante, une seconde dose de Zevalin est donnée, en utilisant l'yttrium-90 comme véritable traitement. L'yttrium-90 émet un rayonnement bêta tueur de cellules.

Tositumomab (Bexxar)

Bexxar est similaire à Zevalin mais utilise l'anticorps monoclonal CD-20 tositumomab et le radio-isotope de l'iode-131 (I-131). I-131 a fait ses preuves dans l'expérience clinique et a un profil de sécurité excellent dans le traitement des troubles de la thyroïde. En outre, I-131 peut être utilisé à la fois pour l'imagerie et le traitement en raison du fait que I-131 a deux émissions à la fois (en particules bêta et gamma). Le schéma thérapeutique Bexxar habituel est donné en deux étapes. En premier lieu, les patients reçoivent une dose *dosimétrique* qui permet d'établir la dose thérapeutique du patient. Deuxièmement, une dose thérapeutique unique est administrée. Avec des instructions appropriées, le patient peut généralement être traité en mode ambulatoire.

À la date de publication de cette brochure, la radio-immunothérapie n'est pas officiellement recommandée pour le traitement de la MW.

THERAPIE VACCINALE

Les vaccins qui sont familiers à la plupart d'entre nous sont ceux destinés à prévenir des maladies, comme le tétanos, la poliomyélite, la rougeole, etc. Cette forme d'immunisation passive est utilisée pour prévenir la maladie dans des populations importantes.

Les vaccins en cours de développement pour les lymphomes diffèrent des vaccins passifs les plus courants en ce sens qu'ils sont conçus pour traiter une maladie établie plutôt que pour la prévenir. Les vaccins pour le traitement de lymphomes sont appelés vaccins actifs ou thérapeutiques. Cette forme personnalisée d'immunothérapie utilise des vaccins qui sont fabriqués individuellement avec les propres cellules tumorales du patient. L'espoir est que le vaccin stimulera le système immunitaire du patient, non seulement pour détruire les cellules cancéreuses, mais également pour fournir une protection durable contre la récurrence de la maladie.

Un vaccin contre le lymphome est créé spécifiquement pour un patient donné à partir de ses propres cellules tumorales. Le vaccin vise un antigène spécifique, ou *idiotype*, qui se trouve seulement sur la surface des cellules cancéreuses, épargnant ainsi les cellules normales saines. Le mécanisme spécifique de ciblage du vaccin devrait entraîner moins d'effets secondaires que d'autres traitements contre le cancer comme la chimiothérapie, qui détruit les cellules cancéreuses et les cellules normales. Le vaccin est habituellement administré après le traitement conventionnel avec rituximab, la chimiothérapie, ou une combinaison de rituximab + chimiothérapie. Une fois que la charge de la tumeur a été considérablement réduite et que le patient est en rémission, le vaccin est administré conjointement avec un stimulateur du système immunitaire comme des facteurs stimulant les colonies de granulocytes-macrophages (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor* ou *GM-CSF en anglais*) mensuellement, pour une période qui peut atteindre six mois. Les effets secondaires sont mineurs : douleur au site d'injection et parfois développement d'une faible fièvre, des douleurs osseuses ou articulaires, ou des symptômes pseudo-grippaux, qui disparaissent habituellement en quelques jours.

Des essais cliniques avec les lymphomes indolents ou de bas grade sont actuellement en cours, et les résultats à ce jour ont permis d'envisager avec un optimisme prudent que les vaccins puissent prouver leur efficacité dans le traitement des lymphomes, incluant la MW. L'IWMF a financé un projet de recherche sur les vaccins pour la MW, et on espère qu'un essai clinique pour une thérapie vaccinale dans la MW sera entrepris dans un proche avenir.

RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT

Lors du septième atelier international sur la MW tenu à Newport, Rhode Island, Etats-Unis, en Août 2012, Un groupe d'experts internationaux de la MW a mis à jour par consensus les recommandations à la fois en thérapie primaire (première ligne) et en thérapie de sauvetage (après la première rechute). Ces recommandations ont été élaborées après un examen approfondi et un débat sur les essais cliniques publiés et en cours dans la MW. Comme indiqué plus haut, ces recommandations mises à jour ont également été adoptées par les directives du NCCN ® (National Comprehensive Cancer Network) Version 2,2013 (Voir Annexes 2, 3, 4 et 5).

Les catégories de médicaments actuellement disponibles comprennent des agents alkylants, des analogues de nucléosides, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs de protéasome, des agents immunomodulateurs, ainsi que des nouveaux inhibiteurs ciblant des voies de signalisation. Certains de ces médicaments peuvent être utilisés en tant qu'agents uniques pour le traitement initial de première ligne, mais des combinaisons sont maintenant pratiquement toujours utilisées, comme en témoignent des réponses globales au traitement améliorées, en particulier dans la thérapie de sauvetage.

Comme il a été mentionné ci-dessus, le traitement n'est nécessaire que lorsque les patients MW deviennent symptomatiques. Les patients MW sont considérés comme symptomatiques s'ils commencent à développer un syndrome d'hyperviscosité, une neuropathie sévère progressive, une adénopathie symptomatique ou une organomégalie, une amylose, une cryoglobulinémie, une maladie des agglutinines froides, des cytopénies (en particulier une anémie), ou une transformation évidente de la maladie. Etant donné que la MW reste une maladie très hétérogène et qu'il n'y a pas deux patients identiques, les patients et les cliniciens doivent décider du traitement à utiliser en fonction des caractéristiques de la maladie de chaque patient. Ces caractéristiques peuvent être la notamment la cytopénie; la nécessité de contrôler rapidement ou non l'agressivité de la maladie, l'âge, les comorbidités et l'état de santé général, ainsi que la possibilité pour le patient d'avoir une future transplantation autologue.

Ce qui suit est un examen rapide et succinct des options de traitement pour le patient MW qui présente certaines caractéristiques clés.

Annexes 2, 3, 4, et 5 sont des références prêtes supplémentaires. Encore une fois, des cliniciens compétents et une relation médecin-patient de confiance sont primordiales pour tout plan de traitement efficace.

Beaucoup de patients MW en cours de traitement primaire seront probablement soumis pour un premier traitement à un seul agent rituximab ou à un régime contenant du rituximab. Il faut prêter attention à la possibilité du phénomène de « flare IGM » induit par le rituximab, et la plasmaphérèse sera utilisée le cas échéant avant la thérapie à base de rituximab ou pendant le traitement si nécessaire. A l'occasion, on peut voir un « flare » dans la neuropathie d'un patient sensible, de la cryoglobulinémie, ou d'autres symptômes liés à l'IgM. Une utilisation judicieuse de la plasmaphérèse peut permettre d'atténuer ces complications indésirables.

La neuropathie peut être un effet secondaire sérieux des traitements contenant du bortezomib. Une évaluation soigneuse des patients risquant un développement ou une aggravation d'une neuropathie, y compris une neuropathie autonome, est donc soulignée. Les patients risquant des complications neuropathiques peuvent envisager des thérapies à base de cyclophosphamide ou de bendamustine car ces combinaisons ont prouvé leur efficacité.

Une thérapie à base de cyclophosphamide, reste couramment utilisée dans la MW. Il est très efficace, les cellules souches sont épargnées, et a l'avantage d'être très familier pour beaucoup d'hématologue-oncologues qui traitent. Des études récentes ont mis en doute l'importance de la doxorubicine et de la vincristine dans R-CHOP, la légère amélioration des taux de réponse globale peut ne pas être utile vu les effets secondaires supplémentaires de ces deux agents. Beaucoup de cliniciens désormais opteront pour une thérapie R-CD (rituximab/cyclophosphamide/dexaméthasone) ou une thérapie R-CP (rituximab/cyclophosphamide/prednisone) soit pour son efficacité et aussi pour la protection des cellules souches. La thalidomide est restée une option pour les patients MW qui souhaitent éviter d'endommager les cellules souches. Le risque de neuropathie est présent, mais la réduction des doses peut atténuer cet effet secondaire ordinaire de la thérapie.

Les options de traitement mentionnées ci-dessus sont tous considérés comme sûres pour les patients qui sont candidats à récupérer des cellules souches et à une possible future greffe autologue. Beaucoup de patients MW récupèrent de plus en plus leurs cellules souches pour une éventuelle utilisation future.

La fludarabine et la cladribine qui sont des analogues de nucléosides sont très efficaces pour le contrôle rapide de la maladie lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec le rituximab et d'autres agents. Cependant, des rapports d'immunodépression prolongée, de toxicité des cellules souches, de transformation de la maladie, et de futures tumeurs malignes secondaires ont limité leur utilisation chez les jeunes patients qui peuvent être des candidats potentiels à la récupération des cellules souches. De même, le chlorambucil est très efficace en tant qu'agent unique et bien toléré, en particulier chez les patients âgés, mais est également associée à un risque de dommages sur les cellules souches et de transformation de la maladie lorsqu'il est utilisé sur le long terme.

La combinaison bendamustine-rituximab s'est avérée très efficace. Néanmoins, les données sur la sécurité à long terme sont limitées, et les cliniciens sont incertains à ce stade concernant le profil de sécurité de la bendamustine vis à vis des cellules souches, ainsi que de l'incidence de myélodysplasie secondaire et de leucémie aiguë, de transformation de la maladie, etc.

Les options de traitement pour le traitement de sauvetage de la MW sont comparables à des options de traitement primaire, en dehors du rajout de quelques agents nouveaux, et de l'option d'une greffe de cellules souches. Des considérations similaires existent pour le traitement de sauvetage comme pour la thérapie primaire: endiguer la toxicité cellulaire, les préoccupations de neuropathie, le risque de transformation, etc. Les thérapies ciblées actuellement disponibles émergent lentement et sont peu à peu ajoutées à la liste des options de traitement recommandées - l'évérolimus est le premier de ces nouveaux agents disponible comme traitement de sauvetage. L'alemtuzumab anticorps monoclonal (Campath) reste une option, ofatumumab anticorps CD- 20 récent peut être utilisé chez les personnes intolérantes au rituximab, mais le phénomène de « flare IgM » doit toujours être envisagé chez les patients avec un syndrome d'hyperviscosité.

Enfin, l'option d'une greffe de cellules souches autologues en traitement de sauvetage demeure une option importante pour le patient sélectionné. Des taux de réponse élevés et des rémissions durables ont été observés et peuvent se comparer très favorablement à d'autres options de traitement de sauvetage. L'utilisation des allogreffes myéloablatives et non myéloablatives restent moins attrayantes compte tenu des profils de toxicité du traitement. Les greffes de cellules souches allogéniques doivent être considérés préférentiellement dans le cadre d'un essai clinique.

ANNEXES

ANNEXE 1

Critères de réponse du sixième atelier international sur la Macroglobulinémie Waldenström (IWWM6) et les recommandations version 2.2013 du « National Comprehensive Cancer Network (NCCN) » Critères de réponse pour la MW/LPL:

- **La réponse complète (CR):** IgM dans la gamme normale et disparition de la protéine monoclonale par immunofixation; aucune preuve histologique de l'implication dans la moelle osseuse et résolution de toute adénopathie / organomégalie (si présent au départ), avec aucun signes ou symptômes attribuables à la MW. La reconfirmation de l'état CR est requise par la répétition des études d'immunofixation.
- **Très bonne réponse partielle (VGPR):** $A \geq 90$ % de réduction d'IgM sérique et une diminution d'adénopathie / organomégalie (si présent au départ) à l'examen physique ou au scanner. Pas de nouveaux symptômes ou de signes d'une maladie active.
- **Réponse partielle (RP):** $A \geq 50$ % de réduction d'IGM sérique et une diminution d'adénopathies / organomégalie (si présent au départ) à l'examen physique ou au scanner. Pas de nouveaux symptômes ou de signes d'une maladie active.
- **Réponse mineure (MR):** $A \geq 25$ % mais < 50 % de réduction d'IGM sérique. Pas de nouveaux symptômes ou de signes de maladie active.
- **Maladie stable (SD) :** $A < 25$ % de réduction ou $< 25\%$ d'augmentation d'IgM sérique sans progression d'adénopathie / organomégalie, cytopénies ou symptômes cliniquement significatifs ou des signes dus à une maladie.

- **Maladie progressive (PD):** Une augmentation de $\geq 25\%$ d'IgM sérique par électrophorèse des protéines confirmée par une deuxième mesure ou une progression des résultats en raison de la maladie cliniquement significatifs (c'est à dire, l'anémie, thrombocytopénie, leucopénie, adénopathie / organomégalie volumineuse) ou des symptômes (des fièvres $\geq 38,4$ ° C récurrentes inexplicables, des sueurs nocturnes, des pertes de poids du corps ≥ 10 , une hyperviscosité, une neuropathie, une cryoglobulinémie symptomatique, ou une amylose) attribuable à la MW.

ANNEXE 2

Les Recommandations générales du National Comprehensive Cancer Network NCCN ® Version 2.2013 pour la gestion des patients MW nouvellement diagnostiqués symptomatiques :

- La plasmaphérèse pour l'hyperviscosité symptomatique (y compris avant et pendant le traitement avec un traitement contenant du rituximab chez les patients ayant un niveau d'IgM ≥ 5000 mg / dL).
- Traitement primaire :
 - Association médicamenteuse
ou
 - Agent unique (tel que le rituximab)
ou
 - Essai clinique
- Réponse complète :
 - Observer jusqu'à progression de la maladie
ou
 - Envisager rituximab pour un traitement d'entretien
- Réponse partielle:
 - Asymptomatique : Observer jusqu'à progression de la maladie
ou
 - Envisager rituximab pour un traitement d'entretien
- Pas de réponse / Maladie progressive :
 - Choisissez une thérapie alternative (voir la thérapie de sauvetage annexe 5)

ANNEXE 3

Recommandations générales NCCN ® Version 2,2013 pour la gestion des patients en rechute suite à un primaire traitement primaire pour MW/LPL:

- Rechute de <12 mois:
 - Choisissez une thérapie alternative
- Rechute \geq 12 mois:
 - On peut utiliser un traitement antérieur ou envisager une thérapie alternative
- Pas de réponse au traitement primaire initial :
 - Choisissez traitement alternatif
- Transformation de la maladie:
 - Suivre les recommandations NCCN pour le lymphome non-hodgkinien

ANNEXE 4

Traitement suggéré dans les recommandations NCCN ® Version 2,2013. Schémas pour la thérapie primaire de la MW/LPL - mise à jour des premières recommandations suite au Quatrième Atelier Internationale sur la MW:

- Non toxique pour les cellules souches :
 - Bortézomib \pm rituximab (BR)
 - Bortézomib / dexaméthasone (BD)
 - Bortézomib / dexaméthasone / rituximab (BDR)
 - Cyclophosphamide / doxorubicine / vincristine / prednisone / rituximab (CHOP-R, R-CHOP)
 - Rituximab (R)
 - Rituximab / cyclophosphamide / prednisone (RCP, CPR)

- Rituximab / cyclophosphamide / dexaméthasone (RCD)
- Thalidomide ± rituximab (TR)
- Possible toxicité sur les cellules souches et / ou risque de transformation (ou risque inconnu) :
 - Bendamustine ± rituximab (R-Benda)
 - Cladribine ± rituximab (2CdA-R)
 - Chlorambucil
 - Fludarabine ± rituximab (FRC)
 - Fludarabine / cyclophosphamide / rituximab (FCR)

ANNEXE 5

**Traitement suggéré dans les recommandations NCCN ® Version 2,2013.
Schémas pour la thérapie de sauvetage de la MW/LPL - mise à jour des
premières recommandations suite au Quatrième Atelier Internationale sur
la MW:**

- Non toxique pour les cellules souches :
 - Alemtuzumab (Campath)
 - Bortezomib ± rituximab (BR)
 - Bortezomib/dexamethasone (BD)
 - Bortezomib/dexamethasone/rituximab (BDR)
 - Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine/prednisone/rituximab (CHOP-R; R-CHOP)
 - Everolimus (RAD001)
 - Ofatumumab (pour les individus intolérants au rituximab)
 - Rituximab (R)
 - Rituximab/cyclophosphamide/prednisone (RCP,CPR)
 - Rituximab/cyclophosphamide/dexamethasone (RCD)
 - Thalidomide ± rituximab (TR)

- Possible toxicité sur les cellules souches et / ou risque de transformation (ou risque inconnu) :
 - Bendamustine ± rituximab (R-Benda)
 - Cladribine ± rituximab (2CdA-R)
 - Chlorambucil
 - Fludarabine ± rituximab (FR)
 - Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab (FCR)

- Greffe de cellules souches:
 - Dans certains cas la greffe de cellules souches peut être appropriée avec soit :
 - Greffe de cellules souches autologue – Thérapie à haute dose avec soutien de cellule souche
 - Greffe de cellules souches allogénique (ablatif ou non ablatif) – idéalement, dans le contexte d'un essai clinique

ANNEXE 6

Commonly used abbreviations for single agents: 2CdA – cladribine (Leustatin)

B – bortezomib (Velcade)

Benda – bendamustine (Treanda or Levact)

C – Cyclophosphamide (Cytosan)

D – Dexamethasone

F – Fludarabine (Fludara)

H – Hydroxydaunorubicin or doxorubicin

O – Oncovin (vincristine)

P – Prednisone

RAD001 – Everolimus (Afinitor)

R – Rituximab (Rituxan or Mabthera)

T – Thalidomide (Thalomid)

V – Velcade (bortezomib)

LECTURES CONSEILLÉES

L'IWMF propose de nombreux services pour les personnes ayant la Maladie de Waldenström, y compris des groupes de soutien, de diffusion de l'information, et de la promotion de la recherche. L'IWMF distribue de l'information aux membres par le biais des bulletins d'information, des brochures, des conférences annuelles, et du site de l'IWMF.

Brochures IWMF disponibles en ligne à www.iwmf.com :

- Maladie de Waldenström - Questions et réponses révisée par Suzanne Herms et Guy Sherwood, MD, 2009.
- Macroglobulinémie de Waldenström - Un examen de la thérapie par Morie A. Gertz, MD, révisé en 2011.
- Macroglobulinémie de Waldenström - Tests médicaux et Glossaire des termes médicaux dans la MW par Guy Sherwood, MD, 2007.
- Macroglobulinémie de Waldenström - Immunologie de base dans la macroglobulinémie de Waldenström par Guy Sherwood, MD, 2007 (édition révisée prévue en 2013).
- Tests sanguins compilés et édités par Barb Hauser.

Articles par les membres de l'IWMF disponibles en ligne à www.iwmf.com :

- Explication sur l'immunoglobuline.
- Explication sur le sérum bêta-2 microglobuline.
- Résumé des conférences et des affiches scientifiques des cinquièmes, sixièmes, et septièmes ateliers internationaux sur la Macroglobulinémie de Waldenström (Stockholm 2008, Venise 2010, Newport 2012).

Articles de revues recommandés:

- Treon SP. Comment je traite la maladie de Waldenström. Sang 2009; 114:2375-2385 .
- Gertz, MA. Macroglobulinémie de Waldenström: mise à jour 2012 sur le diagnostic, la stratification et la gestion du risque. « American Journal of Hematology 2012; 87(5):503-510 ».
- Vijay A, Gertz MA. Macroglobulinémie de Waldenström. Sang 2007; 109:5096-5103.

REFERENCES

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *J Clin Oncol* 1999; 155(1):257-265.
2. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2000; 30:110-115.
3. Anderson, KC, et al. Waldenström's Macroglobulinemia/ Lymphoplasmacytic Lymphoma, Version 2.2013, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*; 2012; 10:1211-1219.
4. Swerdlow S, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues: Lyon, France: IARC Press; 2008:194.
5. Hunter ZR, Branagan AR, Manning R, et al. CD5, CD10, and CD23 expression in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5:246-249.
6. Konoplev S, Medeiros LJ, Buesco-Ramos CE, et al. Immunophenotypic profile of Lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 2005; 124:414-420.
7. Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol* 2006; 133:158-164.

8. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos M, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009; 113:4163-4170.
9. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, Therneau TM, et al. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012 May 10; 119(19):4462-6.
10. Buskard NA, Galton DA, Goldman JM, et al. Plasma exchange in the long-term management of Waldenström's macroglobulinemia. *Can Med Assoc J* 1977; 117:135-137.
11. Avnstorp C, Nielsen H, Drachmann O, Hippe E. Plasmapheresis in hyperviscosity syndrome. *Act Med Scand* 1985; 217:133-137.
12. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M « flare » after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström's macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004; 101:2593-2598.
13. Treon SP, Branagan AR, Hunter ZP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004; 15: 1481-1483.
14. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30(2):116-120.
15. Treon SP, Merlini G, Morra E, et al. Report from the Sixth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clin Lymph Myeloma Leukemia* 2011; 11:69-73.

16. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000; 108:737-742.
17. Rodriguez JN, Fernandez-Jurado A, Martino ML, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia complicated with acute myeloid leukemia. Report of a case and review of the literature *Haematologica* 1998; 83:91-92.
18. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with increased serum IgG levels treated with low doses of cyclophosphamide. *Ann Intern Med* 1969; 71:971-977.
19. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary Treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007; 25:3344-3349.
20. Rummel MJ, von Gruenhagen U, Niederle N, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab in the first line treatment of patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. First interim results of a randomized phase III study of the Study-group Indolent Lymphoma (StiL). Proceedings from the 5th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, Stockholm, Sweden 2008. Abstract 139.
21. Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 2011; 11:133-135.
22. Morra E. Fludarabine based combination therapies for Waldenstrom's macroglobulinemia. Proceedings from the Fifth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia, Stockholm, Sweden, 2008; Abstract 132.

23. Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:243-247.
24. Dimopoulos MA, Kantarjian H, Estey E, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *Ann Intern Med* 1993; 118:195-198.
25. Dimopoulos MA, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Fludarabine therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Med* 1993; 95:49-52.
26. Leleu X, Tamburini J, Roccaro A, et al. Balancing risk versus benefit in the treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia patients with nucleoside analogue based therapy. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1):71-73.
27. Rakhit R, Delasalle KB, Gavino MB, et al. Incidence of transformation to large cell lymphoma and to second malignancies in symptomatic patients with Waldenstrom's macroglobulinemia (WM) treated with cladribine (2-CdA) combination induction. *Blood* 2008; 112(11): Abstract 3065.
28. Treon SP, Agus TB, Link B, et al. CD-20-directed antibody mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Immunother* 2001; 24: 272-79.
29. Dimopoulos MA, Kastiris E, Roussou M, et al. Rituximab-based treatments in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1):59-61.
30. Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2005; 16(1):132-138.

31. Treon SP, Hansen M, Branagan AR, et al. Polymorphisms in FcγRIIIA (CD16) receptor expression are associated with clinical responses to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(3):474-481.
32. Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M « flare » after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom's macroglobulinemia: and Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004; 101:2593-2598.
33. Treon Sp, Branagan AR, Hunter ZP, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2004; 15: 1481-1483.
34. Ghobrial IM, Uslan DZ, Gertz MA, et al. Initial increase in the cryoglobulin level after rituximab therapy for type II cryoglobulinemia secondary to Waldenström's macroglobulinemia does not indicate failure of response. *Am J Hematol* 2004; 77(4):329-330.
35. Hochster H, Weller E, Gascoyne RD, et al. Maintenance rituximab after cyclophosphamide, vincristine, and prednisone prolongs progression-free survival in advanced indolent lymphoma: results of the randomized phase III ECOG1496 study. *J Clin Oncology* 2009; 27:1607-1614.
36. Treon SP, Hanzis C, Manning R, et al. Maintenance rituximab is associated with improved progression free and overall survival in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2009; 114: Abstract 3750.
37. Furman RF, Eradat H, DiRienzo CG, et al. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Oral and Poster Abstracts ASH* 2011.

38. Hunter ZR, Boxer M, Kahl B, et al. Phase II study of alemtuzumab in lymphoplasmacytic lymphoma: results of WMCTG trial 02-079. Proc Am Soc Clin Oncol 2006; 24(33): Abstract 7523.
39. Treon SP, Hunter ZR, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG trial 03-248. Clin Cancer Res 2007; 13(11):3320-3325.
40. Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. Am J Hematol 2010; 85: 670-674.
41. Preliminary report on the phase II clinical trial of carfilzomib, rituximab and dexamethasone in Waldenstrom's macroglobulinemia (CaRD). 7th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM7) Newport 2012.
42. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Blood 2008;112(12):4452-4457.
43. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Cancer Res 2009; 15(1):355-360.
44. Thomas SK, Alexanian R, Wang LM, Neelapu SS, et al. A phase I trial of pomalidomide in patients with relapsed and/or refractory Waldenström's macroglobulinemia (WM). 7th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM7) Newport 2012.

45. Ghobrial IM, Gertz M, Laplant B, Camoriano J, et al. Phase II trial the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 10; 28(8):1408-14.
46. Buske C, Hoster E, Dreyling MH, et al. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia* 2009; 23(1):153-161.
47. Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Comparative outcomes following CP-R, CVP-R and CHOP-R in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9(1):62-66.
48. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3344-3349.
49. Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol* 2009; 27(23):3830-3835.
50. Maloney D. Evidence for GVWM following mini-allo in Waldenstrom's macroglobulinemia. Proceedings of the Fifth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia, Stockholm, Sweden, 2008; Abstract 147.
51. Kyriakou c, Canals C, Sibon D, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in Waldenstrom macroglobulinemia : the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2227-2232.

52. Advani R. Phase II Study of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor ibrutinib (PCI-32765), in Waldenstrom macroglobulinemia. 7th International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWM7) Newport 2012.
53. Leleu X, Jia X, Runnels J, et al. The Akt pathway regulates survival and homing in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2007; 110:4417-4426.
54. Ghobrial IM, Chuma S, Sam A, et al. Phase II trial of the mTOR inhibitor RAD001 in relapsed and/or refractory Waldenstrom macroglobulinemia: the Dana-Farber Cancer Institute experience. *Blood* 2008; 112(11): Abstract 1011.
55. Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 258-261.

GLOSSAIRE

Adénopathie volumineuse: ganglions lymphatiques nettement hypertrophiés qui sont aisément palpables ou visibles au cours d'examens tels que le CT scan.

Agent alkylant: Type de médicament chimiothérapeutique qui interfère avec les cellules de l'ADN et inhibe la croissance des cellules cancéreuses (exemple : chlorambucil ou cyclophosphamide).

Albumine: Protéine la plus abondante dans la circulation sanguine, l'albumine est nécessaire au maintien de la pression osmotique dans les vaisseaux sanguins sans laquelle les fluides s'échapperaient de la circulation ; on la trouve également dans le blanc d'œuf, le lait, et d'autres substances.

Allogénique: qui présente une dissemblance génétique à l'intérieur d'une même espèce (exemple : obtenu d'individus différents au sein d'une même espèce).

Amylose: ensemble d'états, d'étiologies diverses, caractérisés par l'accumulation de protéines fibrillaires insolubles (amyloïde) dans différents organes et tissus du corps, compromettant ainsi la fonction vitale. Les maladies associées à ces états peuvent être inflammatoires, héréditaires ou néoplasiques, et les dépôts peuvent être locaux, généralisés, ou systémiques. L'amylose dans la MW est habituellement causée par des fragments de chaînes légères et affecte de façon prédominante les reins et le cœur.

Analogues de nucléoside (Analogues de purine): Constituent une partie d'une classe plus importante de médicaments anticancer appelés antimétabolites, qui, à la différence des agents alkylants, agissent spécifiquement sur les cellules proliférantes. Fludarabine (Fludara) et cladribine (2CdA ou Leustatin) sont deux analogues de nucléoside ou analogues de purine couramment utilisés pour traiter la MW.

Anémie: Etat dans laquelle le nombre des globules rouges et la quantité d'hémoglobine dans le sang sont anormalement bas.

Anémie hémolytique: Etat dans lequel il existe une destruction prématurée des globules rouges et où la moelle osseuse est incapable d'accroître sa production pour en compenser la perte. Il y a différents types d'anémies hémolytiques ; dans « l'anémie hémolytique auto-immune » liée à la MW, les globules rouges sont détruits par le système immunitaire (en général, à cause de l'IgM qui adhère aux globules rouges). De façon similaire, « l'anémie hémolytique auto-immune idiopathique » est une maladie acquise qui intervient lorsque les anticorps d'une personne s'attaquent à ses propres globules rouges. Par opposition à l'anémie hémolytique auto-immune liée à la MW, la cause de l'anémie hémolytique auto-immune idiopathique est inconnue (d'où le terme « idiopathique »). L'anémie hémolytique auto-immune idiopathique représente la moitié de toutes les anémies hémolytiques auto-immunes.

Angiogenèse: Formation des vaisseaux sanguins dans les tissus ; processus par lequel croissent les tumeurs.

Anticorps: Protéines produites par certains globules blancs en réponse à des substances étrangères (antigènes). Chaque anticorps ne peut se lier qu'à un seul antigène spécifique. Son objectif est de détruire l'antigène; ces protéines sont aussi appelées immunoglobulines.

Anticorps monoclonaux: Anticorps identiques produits en laboratoire à partir d'une culture de cellules identiques obtenues à partir d'un seul clone qui peut cibler un antigène spécifique ; un anticorps monoclonal est une immunoglobuline dirigée contre un antigène spécifique (par exemple: CD20 sur les lymphocytes B).

Antigène: Toute substance étrangère qui stimule le système immunitaire.

Antimétabolite: Substance qui remplace ou inhibe l'utilisation d'un métabolite. Un métabolite est une substance qui participe à des réactions chimiques dans le corps, telles que la réplication et la réparation de l'ADN (entre autres).

Antipyrétique: Médicament qui abaisse la température corporelle ; concerne habituellement une réduction de la fièvre.

Aphérèse: Procédure au cours de laquelle le sang est retiré, une portion en est soustraite (cellules souches, plaquettes), et le reste restitué, souvent avec un fluide de remplacement. Voir [Plasmaphérèse](#).

Apoptose: Processus cellulaire normal impliquant une série d'événements génétiquement programmés, qui conduisent à la mort de la cellule.

Asymptomatique: Sans symptôme.

Autologue: Dérivé du même individu, « soi-même » ; comme dans la greffe autologue où les propres cellules du patient sont utilisées.

β 2-microglobuline (beta2-microglobuline): Protéine qui se trouve dans toutes les cellules qui ont un noyau ; elle est souvent élevée chez les personnes qui ont un myélome multiple ou un lymphome.

Biopsie de moelle osseuse (BMO) ou Biopsie ostéoméduillaire (BOM): Une biopsie de moelle osseuse peut être effectuée pour établir un diagnostic; pour évaluer le statut d'une maladie hématologique connue; pour déterminer si un traitement est nécessaire; pour déterminer si un traitement pour un trouble connu nécessite des modifications; ou simplement pour évaluer le résultat d'un traitement particulier (par exemple après une chimiothérapie). Une aiguille de gros diamètre (trocart) est introduite dans la moelle osseuse, on aspire un échantillon de fluide puis on extrait une carotte solide de cellules médullaires accompagnées d'os.

Cathéter: Un cathéter est un tube fin, flexible, par lequel un fluide entre ou sort du corps. Un cathéter veineux central est un cathéter introduit dans une veine pour aboutir dans la portion thoracique (poitrine) de la veine cave (la grosse veine qui conduit le sang de retour au cœur). Les cathéters veineux centraux ont nombre d'utilisations différentes ; certains ont deux orifices pour permettre simultanément un retrait et une injection de fluide. Un cathéter veineux central autorise la perfusion de solutions concentrées avec moins de risques de complications. Il peut être introduit pour une durée courte ou prolongée.

Cellules B: Lymphocytes qui se développent dans la moelle osseuse. En réponse aux antigènes, les cellules B produisent des anticorps ; on les appelle aussi lymphocytes B.

Cellules souches: Cellules non spécialisées qui ont la capacité de s'auto-reproduire et de se différencier en cellules plus matures. Voir cellules souches hématopoïétiques.

Cellules souches du sang périphérique: Cellules souches hématopoïétiques qui circulent dans le sang. Voir cellules souches hématopoïétiques (CSH) et cellules souches.

Cellules souches hématopoïétiques (CSH): Localisées dans la moelle osseuse, les CSH sont les seules ancêtres communs à toutes les cellules fonctionnelles qui se trouvent dans le sang et le système immunitaire. Les cellules souches représentent moins de 0,01% de la moelle osseuse chez l'adulte et sont à l'origine d'une population bien plus grande de cellules progénitrices différenciées intermédiaires. Ces cellules progénitrices se divisent et se différencient à leur tour par étapes successives en cellules matures responsables de tâches spécifiques. Les cellules souches sont également capables de se recréer elles-mêmes par auto-renouvellement : ce potentiel de durée de vie illimitée et de prolifération future est la propriété la plus importante qui les caractérise.

Cellules T: Aussi dénommées lymphocytes T, les cellules T sont un type de globules blancs impliqués dans le rejet des tissus étrangers, la régulation de l'immunité et le contrôle de la production des anticorps pour combattre l'infection.

Cellules T CD4+: Les cellules T sont des globules blancs spécialisés qui jouent un rôle important dans le système immunitaire. Ces cellules portent sur leur surface des molécules appelées CD4. Ces cellules T « auxiliaires » (*ou helper en anglais, ndt*) amorcent la réponse du corps aux micro-organismes envahisseurs, tels que les virus.

Complément: Un groupe de protéines sériques impliqué dans le contrôle de l'inflammation et la destruction des pathogènes ; il est activé par interaction avec les anticorps du système immunitaire.

Cryoglobulinémie: Maladie caractérisée cliniquement par la présence de cryoglobulines dans le sérum; souvent associée à des dépôts de complexe immun antigène-anticorps (immunocomplexe cryoprécipitable) dans les reins et d'autres tissus. Trois types de cryoglobulinémie ont été décrits : Type I (cryoglobulinémie monoclonale) ; Type II (cryoglobulinémie mixte) remarquée pour la première fois dans la MW et qui peut être également rencontrée dans des affections auto-immunes ; Type III (cryoglobulinémie mixte polyclonale-polyclonale) qui peut se rencontrer dans des maladies auto-immunes, des infections et d'autres maladies.

Cryoglobulines: Protéines anormales décelées au laboratoire en refroidissant le sérum au-dessous de 32°C, où elles deviennent insolubles. A la température normale du corps de 37°C les cryoglobulines sont solubles. Les échantillons de sérum des patients doivent être conservés au chaud jusqu'à leur examen.

CT ou CAT scan: (*pour Computerized Axial Tomography Scan en anglais, ndt*):

Procédé de radiologie qui utilise des faisceaux étroits de rayons-X pour examiner des sections du corps sous différents angles et produire une image précise de la zone. Le CT Scan n'est pas invasif et peut être réalisé avec ou sans produit de contraste (colorant radiologique). Par voie intraveineuse, les produits de contraste permettent de mettre en évidence les vaisseaux sanguins et fonctions rénales, alors que ceux pris oralement permettent de mieux définir les organes creux comme l'estomac et les intestins.

Cytokines (ou lymphokines): Terme générique pour les protéines non-anticorps libérées par une population de cellules, qui agissent en médiateurs intercellulaires, par exemple au cours de la génération d'une réponse immunitaire.

Cytomégalovirus (CMV): virus qui peut être porté à un stade inactif durant sa vie par un individu en bonne santé. Il est la cause de pneumonies sévères chez les personnes immunodéprimées, comme chez celles qui subissent une greffe de moelle ou celles atteintes de leucémie ou lymphome.

Cytométrie de flux: Procédé au cours duquel un instrument utilise un rayon laser pour diffracter la lumière des cellules lorsqu'elles passent à travers un liquide dans la chambre de l'instrument; la lumière du rayon laser rebondit sur chaque cellule, est identifiée par des détecteurs et fournit l'information concernant les caractéristiques des cellules telles que leur taille ou leur structure interne. Des cytomètres en flux peuvent utiliser des anticorps marqués par des teintures fluorescentes qui s'attachent à chaque antigène spécifique sur la surface cellulaire - dans le cas de leucémies ou de lymphomes ces anticorps marqués par fluorescence se lient avec et identifient les marqueurs protéiques de surface sur les cellules immunitaires.

Cytopénie: Etat dans lequel les cellules sanguines sont en nombre inférieur à la normale.

Dosimétrie: qui mesure la dose de rayonnement émise par une source radioactive.

Dormante: Dans le contexte de la MW, c'est une maladie asymptomatique qui ne nécessite pas de traitement.

Effet greffon contre la tumeur: Dans la greffe allogénique, les cellules immunitaires du donneur (le greffon) peuvent reconnaître les cellules tumorales résiduelles comme étant différentes et les détruire.

Erythropoïétine: hormone produite essentiellement par les reins, qui est nécessaire à la production normale des globules rouges. Epoetine alfa (Epogen, Procrit) et darbepoetin alfa (Aranesp) sont des formes synthétiques de l'hormone humaine, qui peuvent être utilisées pour traiter l'anémie.

Facteurs de croissance: Famille d'hormones complexes ou de facteurs biologiques produits par l'organisme pour contrôler la croissance, la division et la maturation des cellules sanguines par la moelle osseuse.

Facteurs de croissance hématopoïétiques: (*CSFs, pour Colony stimulating factors en anglais, ndt*). Protéines qui stimulent le développement des cellules de la moelle osseuse; appelées aussi facteurs de croissance

Fond d'œil (examen du): Examen du fond de l'œil avec un ophtalmoscope, qui fait partie de l'examen oculaire de routine d'un patient ; il offre une vue agrandie des vaisseaux sanguins, des nerfs et de la rétine. Les hémorragies rétiniennes, les décollements de la rétine, les vaisseaux sanguins dilatés (souvent le cas chez les patients ayant une viscosité sérique élevée), et d'autres anomalies, peuvent être aisément observées en utilisant cette technique.

Ganglions lymphatiques: Petits organes en forme de haricots, qui font partie du système immunitaire et lymphatique; ils sont situés sous les bras, dans l'aîne, le cou, l'abdomen; ils agissent comme des filtres de la lymphe lorsqu'elle les traverse. Les ganglions lymphatiques sont les principaux sites de capture des antigènes par les lymphocytes, qui à leur tour peuvent activer une réponse immunitaire. Les ganglions lymphatiques sont peuplés de cellules B, T et d'autres types de cellules immunitaires.

Granulocytes: Type de globules blancs du système immunitaire, contenant des granules de substances chimiques toxiques qui les rendent capables de digérer des microorganismes. Voir [neutrophiles](#).

Grefe non-myéloablative de cellules souches: Les greffes allogéniques non myéloablatives de cellules souches (mini-allogreffe, greffe à conditionnement d'intensité réduite) sont des greffes allogéniques où des doses plus faibles de chimiothérapie ou de radiothérapie sont utilisées pour préparer le patient à la greffe. La greffe non myéloablative vise juste à affaiblir suffisamment le système immunitaire du patient pour permettre la prise de greffe des cellules du donneur plutôt que de détruire entièrement sa moelle osseuse.

Hémoglobine (Hb): Protéine des globules rouges qui transporte l'oxygène des poumons vers toutes les cellules de l'organisme.

Hyperviscosité: Densité excessive du sang. Lorsque certaines protéines se trouvent en excès, le sang peut devenir plus épais, plus visqueux qu'il ne devrait l'être normalement. Dans la MW, l'hyperviscosité est causée par un excès d'IgM circulante. Plus le sang est épais, plus il circule difficilement dans les vaisseaux.

Idiotype: Ensemble unique de déterminants antigéniques de la partie variable d'un anticorps ou molécule de surface cellulaire qui peut être utilisé pour aider à identifier spécifiquement une cellule particulière.

Immunoglobuline (Ig): N'importe laquelle des molécules structurellement liées formées par les lymphocytes B qui font partie des anticorps ; elles sont divisées en cinq classes de base ou isotypes (IgM, IgG, IgA, IgE, IgD) en fonction de leur structure et de leur activité biologique ; un excès d'IgM caractérise la MW. Voir [Anticorps](#).

Immunohistochimie: se rapporte à l'utilisation de teintures spéciales pour identifier des antigènes (protéines) dans les cellules d'un fragment tissulaire aux fins d'identification, en utilisant le principe selon lequel les anticorps marqués se lient aux antigènes de façon spécifique; le maculage immunohistochimique est largement utilisé pour le diagnostic des cellules anormales telle que celles trouvées dans les tumeurs cancéreuses.

Immunosuppression: Diminution de la réponse immunitaire normale de l'organisme en réponse à l'invasion par des substances étrangères.

Indolent: qui se développe lentement.

Injection sous-cutanée: sous la peau – s'oppose à intraveineuse (IV) et intramusculaire (IM).

IRM (Imagerie par résonance magnétique) scan: également appelée imagerie par résonance nucléaire ou tomographie par résonance magnétique, la MRI est une technique d'imagerie médicale utilisée en radiologie pour visualiser des structures internes détaillées. Les images sont obtenues en faisant passer le patient à travers une structure tubulaire qui génère un puissant champ magnétique. Les ions hydrogène du corps réagissent en émettant un signal de radio fréquence qui est alors traité par ordinateur pour produire une image.

Leucémie: Cancer qui part d'un tissu où se forme le sang comme la moelle osseuse et qui provoque la formation d'un grand nombre de cellules sanguines anormales qui entrent dans la circulation.

Leucémie lymphoïde chronique LLC (*CLL pour Chronic Lymphocytic Leukemia en anglais, ndt*): cancer indolent (à progression lente) dans lequel on trouve trop de lymphocytes (globules blancs) immatures, pour la plupart dans le sang et la moelle osseuse. Quelquefois, dans les états ultérieurs de la maladie, les cellules cancéreuses sont trouvées dans les ganglions lymphatiques et la maladie est alors appelée lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes.

Leucopénie: Etat dans lequel le nombre de leucocytes (globules blancs) dans le sang est inférieur à la normale.

Lymphocytes: L'un des groupes de globules blancs d'importance cruciale pour la partie adaptative du système immunitaire de l'organisme. Les lymphocytes (ou leucocytes) se présentent sous deux formes : lymphocytes B qui produisent les anticorps, et lymphocytes T, qui participent à la réaction immunitaire à médiation cellulaire.

Lymphome: cancer qui débute dans les cellules du système immunitaire. Il existe deux catégories essentielles de lymphomes. L'une est le lymphome Hodgkinien, qui se signale par la présence d'un type de cellule appelé cellule de Reed-Sternberg. Les autres sont des lymphomes non-Hodgkiniens qui incluent un grand groupe de cancers divers des cellules du système immunitaire. Les lymphomes non-Hodgkiniens peuvent ensuite être subdivisés en cancers qui ont une évolution indolente (à progression lente) et ceux qui évoluent de façon agressive (à progression rapide).

Lymphome de la zone Marginale (*MZL pour Marginal Zone Lymphoma en anglais, ndt*): Un type de lymphome indolent à cellule B ; il peut être difficile de le différencier de la MW. Il existe trois types de MZL : splénique (on le trouve dans la rate) ; nodal (trouvé dans les ganglions lymphatiques) et extranodal (trouvé dans le tractus gastro-intestinal, la glande thyroïde ou la peau).

Lymphome lymphoplasmocytaire: Type de lymphome non-Hodgkinien indolent (à progression lente) caractérisé par la présence de cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle et parfois une augmentation du volume de la rate, du foie ou des ganglions lymphatiques; La MW est un type de lymphome lymphoplasmocytaire qui produit de l'IgM monoclonale.

Lymphomes non-Hodgkiniens: Un grand groupe de cancers des globules blancs du sang (lymphocytes). Les lymphomes non-Hodgkiniens peuvent survenir à n'importe quel âge et se manifestent souvent par des ganglions lymphatiques plus développés que la normale, de la fièvre et une perte de poids. Il y a beaucoup de types différents de lymphomes non-Hodgkiniens. Ces différents types peuvent être divisés entre lymphomes agressifs (qui ont une croissance rapide) et lymphomes indolents (croissance lente) et peuvent se développer à partir de lymphocytes B ou de lymphocytes T. Les lymphomes non-Hodgkiniens à lymphocytes B incluent la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à petits lymphocytes, le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire, le lymphome du manteau, et d'autres. Les lymphomes non-Hodgkiniens à lymphocytes T sont beaucoup plus rares.

Mastocytes: Cellules non mobiles réparties à proximité des vaisseaux sanguins dans la plupart des tissus, dont la moelle osseuse; ces cellules sont remplies de granules contenant des médiateurs de l'inflammation et sont souvent associées aux réactions allergiques. Les mastocytes de la moelle osseuse sont en nombre plus élevé chez les patients MW et on suppose qu'ils offrent un support aux cellules malignes de la MW.

Maladie des agglutines froides: Une anémie hémolytique auto-immune causée par des auto-anticorps qui se lient aux globules rouges lorsque les vaisseaux capillaires de la peau et les tissus sous-cutanés se trouvent à basse température, causant la destruction des globules rouges. Les anticorps IgM sont à l'origine monoclonaux, ils ont des chaînes légères kappa ou lambda mais pas les deux, et sont observés chez certains patients MW.

Maladie du greffon contre l'hôte (GVHD pour Graft Versus Host Disease en anglais, ndt): Trouble sérieux qui se produit lorsque les cellules immunitaires d'une greffe (le greffon - habituellement de moelle osseuse) réagissent contre les tissus de la personne qui le reçoit (l'hôte). Les symptômes peuvent aller d'éruptions cutanées mineures à des problèmes plus sérieux pouvant mettre la vie du patient en danger.

Microenvironnement médullaire: Le microenvironnement médullaire c'est le voisinage immédiat des cellules de la moelle osseuse qui comprend les cellules facilitant la survie, la différenciation et la prolifération des cellules hématopoïétiques. Cet environnement est comme un havre sûr, non seulement pour les cellules saines mais également pour les cellules hématopoïétiques malignes et dans certains cas il peut leur offrir une protection contre les agents chimiothérapeutiques.

Mini-allogreffe: Voir [greffe de moelle osseuse non-myéloablative](#).

Moelle osseuse: La moelle osseuse est le tissu mou qui se trouve à l'intérieur de certains os (hanche et pelvis, sternum, vertèbres, entre autres) et c'est l'endroit où sont produits globules rouges, globules blancs et plaquettes.

Monoclonal: relatif à des cellules identiques ou produits cellulaires dérivés d'une cellule unique. Dans le cas de la MW, la protéine IgM produite en excès est monoclonale.

Myélome multiple (MM): Cancer des plasmocytes dans la moelle osseuse.

Myéloablation: Réduction sévère ou complète de la moelle osseuse

Myélodysplasie: Tout état caractérisé par la production défectueuse ou inadéquate de cellules de la moelle osseuse ou du sang et par le risque de transformation de la maladie en leucémie myéloïde aiguë. La myélodysplasie est un diagnostic qui inclut plusieurs sous catégories avec différentes manifestations et différents pronostics.

Myélosuppression: Etat de la moelle osseuse qui a pour effet de réduire la production des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes.

Neuropathie périphérique: engourdissement, picotements ou douleur dans les nerfs périphériques, habituellement dans les mains ou les pieds.

Neutropénie: Situation dans laquelle le nombre des neutrophiles (type de globules blancs) est inférieur à la normale.

Neutrophiles: Un type de globule blanc qui est l'une des premières cellules à intervenir sur le lieu d'une infection. Les neutrophiles aident à combattre l'infection en ingérant les microorganismes et en libérant des enzymes qui tuent les microorganismes. Voir [granulocytes](#).

Organomégalie: Augmentation de volume anormale d'un organe, particulièrement un organe de la cavité abdominale. Dans la MW on fait souvent état d'augmentation du volume de la rate (splénomégalie), du foie (hépatomégalie) ou des deux (hépatosplénomégalie).

Palliatif: soin médical spécialisé dans le soulagement de la douleur, des symptômes et du stress lié à une grave maladie.

Paraprotéine: Protéine anormale du plasma, comme une macroglobuline (IgM), des cryoglobulines, ou la protéine du myélome.

Plaquettes (Thrombocytes): Cellules formées dans la moelle osseuse à partir des cellules souches hématopoïétiques, elles circulent dans le sang et sont nécessaires pour aider le sang à coaguler et pour contrôler les saignements.

Plasma: Fluide incolore aqueux du sang qui ne comporte aucune cellule mais dans lequel toutes les cellules sanguines sont en suspension.

Plasmaphérèse (PP): Procédé de prélèvement du plasma d'un patient pour en extraire un composant spécifique (IgM dans le cas de la macroglobulinémie de Waldenström) et lui restituer la partie restante avec une solution saline et de l'albumine. L'utilisation d'une circulation continue du sang du patient au travers d'un appareil, puis sa restitution, rendent possible l'extraction des éléments spécifiques d'un grand volume de plasma. L'aphérèse est un procédé similaire par lequel plaquettes, globules rouges, globules blancs, cellules souches ou constituants du plasma peuvent être retirés, séparément.

Plasmocytes: Globules blancs de la lignée B qui produisent les anticorps pour combattre l'infection. Dans le myélome multiple, les plasmocytes deviennent malins et dans la plupart des cas produisent de grandes quantités d'anticorps IgG. Dans la MW, le plasmocyte malin produit de grandes quantités d'anticorps IgM.

Polymorphisme: Terme générique qui signifie « beaucoup de formes » et se réfère à une forme de variation génétique des plantes et des animaux dans laquelle des formes distinctes existent ensemble dans la même population, même si les plus rares d'entre elles sont trop fréquentes pour se maintenir uniquement par mutation. Les groupes sanguins humains (ABO) sont des exemples de polymorphisme.

Pronostic: Prédiction de l'évolution d'une maladie et de son issue.

Prophylaxie: Mesure prise pour prévenir un problème de santé.

Protocole: Plan détaillé d'une expérimentation scientifique ou médicale ou d'un traitement ou d'une procédure.

Radioisotope: Une forme ou un élément qui produit un rayonnement.

Rate: La plus grande structure du système lymphatique, la rate est un organe qui ressemble à une glande, elle est située à gauche et en haut de l'abdomen. Elle sert de réservoir de sang, produit des lymphocytes et des plasmocytes, et fonctionne comme un « filtre » sanguin en retirant les globules rouges endommagés de la circulation.

Signe: Preuve objective de la maladie, généralement observée par le médecin. Comparer avec Symptôme.

Survie sans progression: La durée pendant laquelle et après un traitement pour une maladie un patient vit avec la maladie sans qu'elle s'aggrave.

Survie médiane: terme qui signifie combien de temps les patients survivent avec une maladie, en général ou après un certain traitement. C'est le temps, exprimé en mois ou années où on s'attend à ce que la moitié des patients soient en vie et cela signifie, statistiquement que la chance de survivre au-delà de ce temps est de 50%. Il donne une indication approximative de la survie aussi bien que le pronostic d'un groupe de patients.

Syndrome d'hyperviscosité: un groupe de symptômes provoqués par l'augmentation de la viscosité sanguine. Les symptômes d'une viscosité élevée du sang comprennent des saignements spontanés des muqueuses, des troubles de la vision dus à la rétinopathie et des symptômes neurologiques : du mal de tête (céphalée), à l'étourdissement et au vertige jusqu'à des crises et un coma.

Symptôme: Preuve subjective d'une maladie, habituellement observé par le patient. Comparer avec Signe.

TEP (tomographie par émission de positron) ou PET (positron emission tomography en anglais, ndt) scans: La tomographie par émission de positron est un test d'imagerie utilisé pour diagnostiquer et suivre un cancer ou d'autres maladies. Ce test radiologique aide les médecins à détecter des changements de nature biochimique qui peuvent suggérer la présence d'un cancer ou d'autres maladies. Les changements dans un TEP scan peuvent apparaître avant qu'un patient présente des symptômes visibles. Des TEP scans peuvent identifier l'agressivité d'un cancer et l'extension de ses métastases (propagation) aux autres parties du corps.

Thrombocytopénie: Nombre anormalement bas de plaquettes dans le sang.

Transformation de la maladie: Evènement biologique au cours duquel un petit pourcentage des cellules MW d'un patient se transforme en une nouvelle forme de cancer sanguin agressif appelé lymphome diffus à grande cellule-B (*DLBCL*, pour *diffuse large B-cell lymphoma en anglais, ndt*) soit spontanément, soit à la suite d'un traitement, particulièrement avec des agents alkylants ou des analogues de nucléoside.

Viscosité sérique (VS): Propriété physique du sérum relative à sa « densité ». Le terme « viscosité » décrit le degré de fluidité des liquides. Le sang est plus « épais » et plus visqueux que l'eau. La viscosité sérique est affectée par la concentration des composants du sérum ; plus les molécules solubles dans le sérum sont nombreuses, plus la viscosité est élevée. La viscosité normale du sang est de 1,8 centipoises (cp). Dans la MW les grandes molécules d'IgM sont la cause de l'augmentation de la viscosité.

NOTES

NOTES

NOTES
