

UNIVERSITE MOHAMMED V – RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

ANNEE: 2018

THESE N °:38

**MALADIE DE WALDENSTRÖM :
AVANCEES ACTUELLES.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.../... / 2018

PAR

Mlle YAZGHI-MOUBACHIR Nassira

Née le 22 Juillet 1993 à Sefrou

Pour l'Obtention du doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Immunoglobuline monoclonal M, viscosite, lympho-plasmocytes.

JURY

Mr. S.BENKIRANE

Professeur d'Hématologie

PRESIDENT

Mr. A. MESRAR

Professeur d'Hématologie

RAPPORTEUR

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie Clinique

Mr. M. NAZIH

Professeur d'hématologie biologique

JUGES

﴿سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ ﴿البقرة: من الآية 32﴾

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. BENSOUA Yahia

Pr. BERRAHO Amina

Pr. BEZZAD Rachid

Pr. CHABRAOUI Layachi

Pr. CHERRAH Yahia

Pr. CHOKAIRI Omar

Pr. KHATTAB Mohamed

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUA Adil

Pr. BOUJIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+**

Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

Radiothérapie



Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Doyen de la FMFA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie



Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie

Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique



Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie

Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*

Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique



Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale



Ophtalmologie

Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (*mise en disponibilité*)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique



Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ezzohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia
Décembre 2007
 Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*
Mars 2009
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

 Ophtalmologie



Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

 Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie

Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique0.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie

Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



***Enseignants Militaires**

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

****Enseignants Militaires***

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

****Enseignants Militaires***

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahrilatifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOU Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humain*

Dédicaces



A Allah

Mon Dieu le Tout Puissant et miséricordieux

qui m'a guidé

et aidé pour mener à bien ce modeste travail

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

Je dédie cette Thèse...

A la mémoire de ma très chère maman

HOURIA CHDID

*Je dédie cette thèse à ma mère qui a été la première à
m'encourager à aller si loin dans les études. Il m'a inculqué
le goût du travail, de la rigueur et de l'ambition.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime,
le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi.
Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.*

*Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans
son éternel paradis.*



A MON PAPA

*Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par
excellence,*

*la source de tendresse et l'exemple du dévouement
qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour
exprimer*

*ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé
de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance
et même à l'âge adulte.*

*Tu as fait plus qu'un père puisse faire pour que ses enfants
suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé,
longue vie et bonheur.*



***A TOUTE MA FAMILLE, ET SURTOUT MES SŒURS
IMANE, NABILA, FERDAWS, HOURIA
ET MA TANTE NAZHA***

*Votre soutien, votre dévouement et votre amour
ont été une grande source de motivation pour moi.*

Votre aide m'a toujours été précieuse.

Je vous souhaite tout le bonheur et la paix que vous méritez.

*Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement
pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours
poussé à donner le meilleur de moi-même.*



A MES TOUS MES AMIS surtout

Kawtar BIDANE et Nora WAHBI

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées vous êtes pour moi un
don du ciel*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs
de tous les moments partagés ensemble*

*Je vous dédie ce travail et j'espère que notre amitié
se perpétuera à jamais.*

*Enfin, je remercie toutes les personnes avec qui j'ai travaillé
pour leurs conseils, leur aide et leur soutien au cours de cette
année.*



Remerciements



A notre maitre, Président de thèse
Madame le professeur S. BENKIRANE
Professeur de L'hématologie et responsable
à Hôpital militaire
RABAT

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites enacceptant la présidence de notre jury de thèse.
Votre culture scientifique, votre compréhension et vos qualités
humaines ont suscité en nous une grande admiration,
Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime
et de notre respect profond et sincère.



*A notre Maitre, Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur A. MESRAR
Professeur de l'hématologie et chef de service
à L'Hôpital Ibn sinna – CHU
Rabat*

*Ce fut un grand honneur pour moi que d'être encadrée
par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables
que pour votre soutien. Nous avons pu apprécier l'étendue de
vos connaissances, votre disponibilité et vos grandes qualités
humaines.*

*Grande est ma gratitude pour le temps précieux que vous avez
sacrifié pour mener à bien la direction de ce travail.*

*Veuillez trouver ici, cher maitre, le témoignage
de ma profonde gratitude et grand respect.*



A notre maitre, Juge de thèse
Monsieur A. DAMI
Monsieur le professeur A. DAMI
Professeur de biochimie et responsable
à Hôpital militaire
RABAT

Nous sommes profondément reconnaissants
de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.

Nous avons apprécié votre grande compétence
professionnelle,
votre dynamisme et votre extrême sympathie.
Veuillez croire en l'assurance de notre respect profond
et de notre vive reconnaissance.



A notre maitre, Juge de thèse
Madame M. NAZIH
Professeur d'hématologie biologique
RABAT

*Nous sommes particulièrement touchés
par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*
Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.
*Veuillez accepter, cher maître, notre grande
estime et haute considération.*



ABBREVIATIONS

ADAMTS13 : A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type (1 repeats)

AKT: Protein Kinase B

AND : Acid Desoxyribonucleic

ARID1A : AT Rich Interactive Domain Containing Protein 1A

ARN : Acid Ribonucleic

AS-PCR : Allele Specific Polymerase Chain Reaction

BAFFR : B-Cell Activating Factor Receptor

BAX : Protein Bcl 2 Associated X

Bcl-6 : B-Cell Lymphoma 6

BCMA : B-Cell Maturation Antigen

B-LYS : B-Lymphocyte Stimulator Protein

BMI-1 : B-Cell Specific Moloney Murine Leukemia Virus Integration Site 1

BOM : Biopsie Osteo Medulaire

BoRD : Bortezomib, Rituximab, Dexamethasone

BR : Bendamustine, Rituximab

BSAP : B-Cell Specific Activator Protein

CANOMAD : Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M protein, Agglutination and Disialosyl antibodies

CD : Cluster of Differentiation

Cdc42: Cell Division Control Protein 42 Homolog

CG : Centre Germinatif

CXCR4 : CX-Chemokine Receptor Type 4

Del : Deletion

DLBCL : Diffuse Large B –Cell Lymphoma

DRC : Dexamethasone, Rituximab, Cyclophosphamide

EBF-1 : Early B- Cell Factor-1

EMG : Electromyogramme

ERN-1 : Endoplasmic Reticulum To Nucleus Signaling

FAS : First Apoptosis Signal Receptor

FCR : Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab

FcRIIIa :Low Affinity Immunoglobulin Gamma Fc Region Receptor III-A

FDC : Cellule Folliculaire Dendritique

FISH : Fluorescent In Situ Hybridation

FLT3 : Receptor Fms-Like Tyrosine Kinase 3

FvW :Facteur de Von Willebrand

GM-1:Monosialotetrahexosyl Ganglioside

HLA-I :Human Leukocyte Antigen

HSC : Hematopoietic Stem

ICOS : Inductible T-Cell Co Stimulator

Ig :Immunoglobulin

IGHJ-4 : Immunoglobulin Heavy Joining 4

IGHV-3 : Immunoglobulin Heavy Variable 3

IL-6 :Interleukin-6

IRAK :Interleukin Receptor Associated Kinase

IRM :Imagerie par Résonance Magnétique

ITAM : Immuno-Receptor Tyrosine Based Activation Motif

IV :Intraveineuse

LBA :Liquide broncho-alvéolaire

LLC :LeucémieLymphoïde Chroniques

LMPP :Lymphoid Primed

LNH:Lymphome Non Hodgkinien

LPL:lymphoplasmacyticLymphoma

LYN: Tyrosine Kinase Lyn Protein

LZM : Lymphome de Zone Marginale

MAG :Myelin Associated Glycoprotein

MALT : Mucosae Associated Lymphoid Tissue

MAPK : Mitogen Activated Protein Kinases

MGUS : Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance

MPP : Multipotent Cells Progenitors

mTOR : The Mechanistic Target of Rapamycin

MW : Maladie de Waldenström

MYBBP1A : MYB Binding Protein 1A

MYD88L265P : Gène 88 de la Réponse Primaire de Différenciation Myéloïde L265P Leu265Pro

NF- κ B : Nuclear Factor Kappa B

NK : Natural Killer

NP : Neuropathies

OLS : Secondary Lymphoid Chemokine

ORR : Objective Response Rate

PAS : Periodic Acid Schiff

PAX-5 : Paired Box

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase

PKC : Protein Kinase C

PLP : Earliest Lymphocyte Progenitor

PRC-1 : Protein Coding Site 1

PTEN : Phosphatase and Tensin Homolog

RAC : Ras-Related C3 Botulinum Toxin Substrate

RAG 1 : Recombination Activating Gene 1

RAG 2 : Recombination Activating Gene 2

RC : Réponse Complete

R-CHOP : Rituxan, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Prednisone

Rho : Related GTP-Binding Protein

RM : Réponse Mineure

RP : Réponse partielle

SDF-1(CXCL-12) : Stromal Cell Derived Factor

SLC : Surrogate Light Chain

SNC : Système Nerveux Central

TACI :Transmembrane Activator and CAML Interactor

TCR : T. Cell Receptor

Tdt : Terminal Déoxynucléotidyl Transferase

TLR : Toll-Like Receptor

TNF: Tumor Necrosis Factor

TNFAIP3 : Tumor Necrosis Factor Alpha Induced Protein 3

TRAF-2 : TNF Receptor Associated Factor 2

TRAF-6 : Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Family Member 6

TRG:T Cell Receptor Gamma Locus

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VLA-4 :Very Late Antigen-4

WHIM : Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, Myélokathexis

XBP-1 : X-Box Binding Protein 1

LISTE DES FIGURES

Figure 1– Lymphopoïèse B	6
Figure 2– Origine potentielle des lymphoproliférations B matures	11
Figure 3– Les différentes fonctions des lymphocytes B mémoires	13
Figure 4–Mécanismes moléculaires de la lymphopoïèse B	14
Figure 5– Infiltration lymphoplasmocytaire dans la moelle.....	17
Figure 6– Lymphoplasmocytes circulants (A) et hématies en rouleaux (B).....	18
Figure 7– Infiltration lymphoplasmocytaire dans le ganglion.	19
Figure 8–MYD88 signalling pathway. Activation of Toll-like receptors (TLRs) recruits myeloid differentiation primary response gene 88 (MYD88) via homotypic TIR-TIR interaction and induces MYD88 homodimerisation. The MYD88 L265P mutation is located within the MYD88 TIR domain, and causes a conformational change which creates a platform for the recruitment of IL-1 receptor associated kinases (IRAKs) by DD domain interaction. Hyper- phosphorylated IRAKs ultimately drive aberrant activation of NF-kB signalling to support the survival of malignant cells.	25
Figure 9:Frequency of somatic mutations in Waldenström macroglobulinaemia.	27
Figure 10- Derivation of clonal populations in Waldenström macroglobulinaemia (WM).....	32
Figure 11- Cliché thoracique (A) et scanner thoracique (B) lors de la prise en charge initiale. Plusieurs opacités parenchymateuses des deux bases et du lobe moyen ¹⁰⁹	38
Figure 12- Rétinophotographies à gauche, œdème papillaire majeur diffus, blanc, sans hémorragie, et à droite, œdème papillaire apparu secondairement prédominant en nasal.....	40
Figure 13- L infiltration lymphoplasmocytaire cutanée au cours de MW	42
Figure 14- Aspect macroscopique des lésions cutanées par dépôt d'IgM de macroglobulinemia cutis'.....	43
Figure 15- Une masse de tissu mou sur l'épaule droite.....	43
Figure 16- Hyperfixation des deux carpes et des deux tarses à la scintigraphie osseuse.....	44

Figure 17 t observées (petites ou volumineuses) dans les cellules lymphoplasmocytaires = cellules de Mott (« grape cells » Parfois on observe des inclusions intranucléaires volumineuses et translucides, les corps de Dutcher).....	50
Figure 18- Le frottis de moelle osseuse a montré de nombreuses cellules lymphoplasmocytaires.....	50
Figure 19- Approach to the treatment of newly diagnosed WM. MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; WM, Waldenstrom Macroglobulinemia; DRC, dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide; BoRd, bortezomib, rituximab, dexamethasone; BR, bendamustine rituximab	72
Figure 20- Eradication of monotypic lymphoplasmacytic cells with first line treatments and persistence of monotypic plasma cells. Regimens containing rituximab, a monoclonal antibody against CD20, eradicate clonal lymphocytic populations. However, clonal plasma cells persist post-treatment and cause persistent secretion of IgM.	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I- Proportion de patients (pts) avec caryotypes anormaux (cytogénétique conventionnelle) dans des séries de patients atteints de MW _____	20
Tableau II-Anomalies chromosomiques (cytogénétique conventionnelle) dans 287 cas de macroglobulinémie de Waldenström, Références: _____	22
Tableau III-FISH interphasique(chromosomes 6, 13, 14, et 17) dans la macroglobulinémie de Waldenström (nombre de patients) _____	23
Tableau IV- Manifestations cliniques observées au cours de la maladie de Waldenström __	36
Tableau V-Critères diagnostiques pour classer les gammopathies monoclonales IgM bénignes et la MW _____	47
Tableau VI-Profil immunophénotypique dans la maladie de Waldenström. _____	51
Tableau VII-Anomalies cytogénétiques dans la maladie de Waldenström_____	53
Tableau VIII-Diagnostic différentiel de la maladie de Waldenström . _____	56
Tableau IX-Critères de réponses de la macroglobulinémie de Waldenström(MW) _____	65
Tableau X- Response to therapy with common treatment regimens in Waldenstrom macroglobulinemia _____	67
Tableau XI- Dosing and adverse events of common regimens used in the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia _____	75



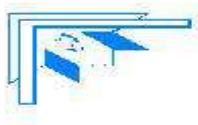
SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 :RAPPELS PHYSIOLOGIQUES.....	3
I-GENERALITES :	4
A-Le tissu lymphoïde et lymphopoïèse B:.....	4
1-Le tissu lymphoïde :	4
a-Infiltrats lymphoïdes diffus	4
b-Organes lymphoïdes folliculaires.....	4
2-La lymphopoïèse B	6
a-Cellules souches lymphoïdes.....	6
b-La lymphopoïèse B.....	6
B-Mécanismes moléculaires de la lymphopoïèse B, épigénétique.....	14
CHAPITRE 2 : La PHYSIOPATHOLOGIE DE la MALADIE DE WALDENSTRÖM... 15	
I-MORPHOLOGIE ETIMMUNOPHENOTYPE DE LA CELLULETUMORALE.. 17	
1-Morphologie de la cellule tumorale.....	17
2-immunophénotype de la cellule tumorale :	19
II-LES ANOMALIES GENIQUES	19
1-résultats de la Cytogénétique conventionnelle et FISH sur chromosomes métaphasiques	20
2-FISH sur noyaux interphasiques.....	22
III-CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE DE CELLULES MONOTYPIQUES	
WM	23
1-MYD88 mutations :	23
2-CXCR4 mutations :	26
3-Mutations CD79B et LYN :	28
4-Mutations ARID1A	30
5-D'autres mutations	30
IV-L'ORIGINE DE LA CELLULE TUMORALE DE LA MW :.....	30
V-ACTIVATION DES VOIES DE SIGNALISATION	32
VI-MICROENVIRONNEMENT ET CYTOKINES :	33
PARTIE 3:DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM.....	35
I-LE DIAGNOSTIC CLINIQUE	36
1-Manifestations liées à l'infiltration tumorale :	37
a-Les atteintes pulmonaires :	37
b-L'atteinte du SNC :	39

2-Manifestations liées aux propriétés physico-chimiques de l'IgM :	39
a-Syndrome d'hyperviscosité	39
b-Cryoglobuline de type I	40
c-Interaction protéine/protéine	41
d-Dépôts tissulaires	42
i-L'atteinte cutanée :	42
ii-L'atteinte articulaire	43
iii-L'atteinte rénale	44
iv-L'atteinte digestive	44
3-Manifestations liées aux propriétés antigéniques de l'IgM	44
a-Activité dirigée contre les déterminants antigéniques du nerf périphérique :	44
b-Cryoglobuline de type II	46
c-Activité agglutinines froides	46
II-DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE :	46
1-Bilan hématologique	48
a-Hémogramme	48
b-Viscosité du sérum	48
c-Anomalies de l'hémostase :	49
d-Myélogramme et biopsie ostéo médullaire (bom)	49
e-Immunophénotype des cellules lymphoïdes	51
2-Bilan Immunochimique	52
a-Vitesse de sédimentation :	52
b-Protéines sériques et urinaires :	52
c-Dosage des IgM	52
3-Bilan génétique :	53
a-Anomalies chromosomiques: cytogénétique conventionnelle et hybridation in situ fluorescente (FISH)	53
4-Autres :	54
a-L'IRM cérébrale :	54
b-Maladie de Waldenström pulmonaire	55
c-Amylose articulaire et maladie de Waldenström	55
III-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	56
<i>PARTIE 4:ETIOLOGIES DE WALDENSTRÖM</i>	<i>58</i>
I-Facteurs immunitaires :	59
II-Facteurs génétiques :	61
<i>PARTIE 5:TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM.....</i>	<i>62</i>

I-INDICATIONS DE TRAITEMENT ET CRITERES DE REPONSE :	64
1-Indications de traitement :	64
2-Les principaux critères de réponse :	64
II-TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM :	66
1-Options de traitement :	66
2-Traitement de l'hyperviscosité	68
3-Traitements conventionnels :	69
A-Les anticorps monoclonaux :Le rituximab	69
a-En monothérapie :	69
b-En association :	71
i-Dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide (DRC)	72
ii-Bortézomib, rituximab et dexaméthasone	73
iii-Bendamustine plus rituximab	73
c-Tolérance et complications infectieuses du rituximab :	76
B-Agents alkylants	77
C-Analogues nucléosidiques	78
4-Nouvelles drogues	81
A-Inhibiteurs du protéasome	81
B-Agents immunomodulateurs	82
C-Les inhibiteurs spécifiques des voies de signalisation :	83
D-TLR antagonisme	85
E-Antagonisme BCL2	86
F-Traitement anti-CD38	87
g-Traitement anti-CXCR4	89
H-Inhibition de l'assemblage de Myddosome	90
I-IRAK1 / 4 inhibition	91
5-Transplantation de cellules souches	92
6-Stratégies thérapeutiques ¹⁸	93
7-Thérapie d'entretien :	94
8-Impact du traitement sur les compartiments mw:	95
CONCLUSION	98
RESUMES	100



INTRODUCTION



Les premières notions des immunoglobinopathies monoclonales (IM) étaient apparues au XIX^e siècle, avec la description par le docteur S. Solly du premier cas du myélome en 1844, Ce n'est qu'en 1889 que le docteur Otto Kahler en fait une description clinique détaillée et lui donne le nom éponyme de maladie de Kahler. Parallèlement, le Dr. Henry Bence Jones met en évidence en 1848, une protéine anormale dans les urines d'un patient atteint de myélome¹.

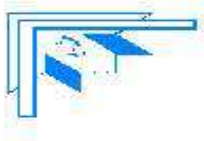
Plus tard, En 1944, Jan Waldenström rapportait les observations de deux patients présentant des épistaxis, des adénopathies, une anémie, une thrombopénie, une infiltration médullaire par des cellules lymphoïdes, une augmentation de la vitesse de sédimentation et une hyperviscosité, plus tard attribuée à une immunoglobuline monoclonale de type IgM².

La macroglobulinémie de Waldenström (WM) est, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, un lymphome lymphoplasmocytaire dans lequel la moelle osseuse est infiltrée par des cellules lymphoplasmatiques clonales associées à l'immunoglobuline (Ig)M³.

La plupart des cas de lymphomes lymphoplasmocytaires sont des maladies de Waldenström moins de 5% des cas sont associés à une immunoglobuline (Ig) monoclonale de type IgG, IgA ou sont non sécrétants⁴.

La médiane d'âge est de 68 ans. Une estimation exacte de la prévalence de la MW est difficile, car les critères diagnostiques sont longtemps restés mal définis, et également en raison de l'existence de formes asymptomatiques⁵.

La présentation clinique est protéiforme en raison des propriétés physicochimiques ou de l'activité anticorps de l'IgM monoclonale. Cette hémopathie est actuellement incurable en dehors des allogreffes et le but du traitement est d'améliorer la durée de vie et la qualité de vie⁵.



CHAPITRE 1 :

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES



I-GENERALITES :

A-Le tissu lymphoïde et lymphopoïèse B:

1-Le tissu lymphoïde :

Le tissu lymphoïde est reparti dans un certain nombre d'organes tels que les ganglions, la rate, le thymus, les plaques de Peyer, les amygdales. il peut être diffus ou groupé en organes qui, à l'exception du thymus, sont tous faits de follicules lymphoïdes⁶.

a-Infiltrats lymphoïdes diffus

Ils existent dans tout le tissu conjonctif (derme, chorion des muqueuses) sous forme de manchon périvasculaire au niveau de l'adventice des vaisseaux.

b-Organes lymphoïdes folliculaires

On distingue deux types de follicules :

- Follicules primaires faits seulement de petits lymphocytes murs, ce sont les seuls qui existent chez les nouveau-nés et les animaux élevés stérilement.
- Follicules secondaires après stimulation antigénique qui comprennent une couronne lymphocytaires périphérique entourant un centre germinatif clair fait de cellules centroblastiques.

Dans tous les follicules arrive une artériole qui se résout en capillaire puis forme une veinule dont la paroi est faite de cellules que peuvent traverser les lymphocytes quittant ainsi le sang pour passer dans la circulation lymphatique⁶.

1) GANGLION

Il est peuplé de tissu lymphoïde à partir du 5^{ème} mois de la vie fœtale, la capsule est séparée du parenchyme ganglionnaire par sinus.

Le ganglion est composé de :

- Une zone corticale externe, siège des follicules lymphoïdes lymphocytes B.
- Une zone para corticale, siège des lymphocytes T.
- Une zone médullaire centrale, peu cellulaire.

2) **RATE**

Elle a une fonction hématopoïétique jusqu' au dernier mois de la vie fœtal, elle est peuplée de tissus lymphoïdes à partir du 6 éme mois de la vie fœtale entourée d'une capsule, elle est constituée de deux types de tissus :

- Pulpe rouge, faite de sinus veineux et des cordons de billroth, siège de la destruction des globules rouges.
- Pulpe blanche, faite de tissus lymphoïdes, essentiellement peri-arteriolaires .ce tissu lymphoïde est compose de cellules T, proche de l'artériole centrale et de cellules, L'ensemble réalise un corpuscule de Malpighi.

3) **TISSU LYMPHOÏDE MUQUEUX**

une grande quantité de tissu lymphoïde est présenté sous forme diffuse ou nodulaire dans les amygdales ,l'intestin grêle (plaque de Peyer) ,les ganglions mésentérique ,l'appendice, le tractus respiratoire (bronches).les amygdales contiennent habituellement de nombreux centres germinaux.la plupart des plasmocytes du tissu lymphoïde digestif contiennent de l'IGA dont les formes dimériques peuvent se lier a la pièce sécrétoire ,synthétisée par les cellules épithéliales de l'intestin⁶.

4) **THYMUS**

C'est le seul organe lymphoïde non folliculaire, apparu très tôt chez l'embryon (fin de 2eme mois), il diminue relativement après la naissance et involuté après la puberté mais persiste plus ou moins jusqu'à 50 a 60 ans .il est fait de lobules dont la corticale est surtout lymphoïde et la médullaire surtout épithélial.

- Le tissu lymphoïde est fait de grandes cellules de type lymphoblastes et surtout de thymocytes analogues aux petits lymphocytes du sang.
- Le tissu épithélial est constitué en fait d'une part de cellules réticulaires, d'autres part de cellules épithéliales allongées le long des vaisseaux, ou agglomérées en corps de hassal dans la médullaire.

5) **MOELLE OSSEUSE**

Elle comporte un tissu lymphoïde diffus non folliculaire⁶.

2-La lymphopoïèse B

a-Cellules souches lymphoïdes

Au cours de la vie embryonnaire les cellules souches lymphoïdes, comme les autres cellules souches hématopoïétiques seraient formées dans le sac vitellin, et migreraient dans l'embryon, elles peuplent progressivement le thymus d'une part et la moelle osseuse d'autre part⁷.

Au cours de la vie les cellules souches semblent toutes être issues de la moelle osseuse ou elles paraissent bien différenciées des cellules myéloïdes proprement dites, celles qui vont donner naissance aux lymphocytes B colonisent les organes périphériques directement à partir de la moelle, celles qui vont donner naissance aux lymphocytes T transitent par le thymus ou elles achèvent leur différenciation⁷.

b-La lymphopoïèse B

Elle s'effectue dans la moelle osseuse, organe lymphoïde primaire de la différenciation lymphoïde. (figure 1)

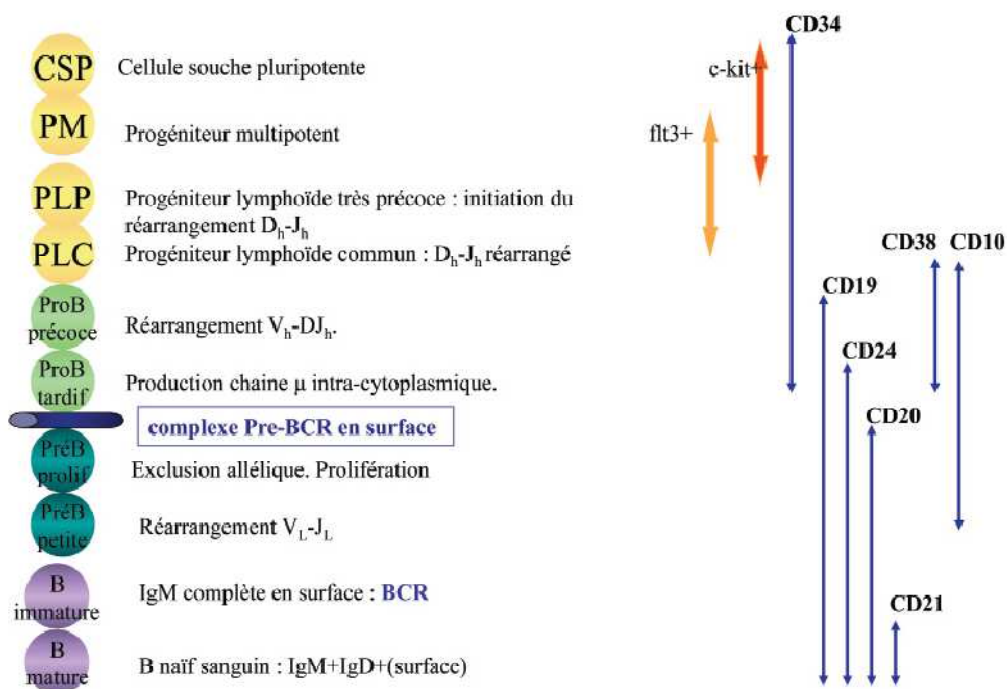


Figure 1– Lymphopoïèse B⁷

La lymphopoïèse B fait appel à des mécanismes génétiques bien connus, et à des mécanismes épigénétiques. On trouve des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse à partir du milieu du second trimestre de vie fœtale, site qui devient exclusif au moment de la naissance. Le développement des lymphocytes B nécessite la présence d'un microenvironnement particulier que lui fournit la moelle osseuse. Ces cellules fournissent à la fois les contacts intercellulaires ainsi que les facteurs de croissance et cytokines nécessaires. Ces interactions aboutissent à une expression régulée de facteurs de transcription qui permettent l'expression de produits des gènes d'immunoglobuline et de molécules de surface qui interagiront en retour avec le microenvironnement⁷.

i. ***Cellules souches multipotentes*** (hematopoietic stem cells : HSC)

Les cellules souches multipotentes, qui possèdent la capacité d'auto-renouvellement, sont en contact avec les travées osseuses. Lorsqu'elles interrompent leur contact avec les ostéoblastes en surface des travées, elles perdent leur capacité d'auto-renouvellement et commencent à se différencier, en se déplaçant progressivement vers les sinus veineux médullaires où les éléments matures seront libérés dans la circulation sanguine. Le processus de différenciation est beaucoup moins unidirectionnel et irréversible qu'il n'a été envisagé un moment⁸.

ii. **Progéniteur multipotent (*multipotent progenitors* : MPP)**

Au stade le plus indifférencié, la perte de la capacité d'auto-renouvellement se traduit par l'expression du récepteur Flt3. La cellule souche multipotente est alors devenue un progéniteur multipotent. Ces cellules expriment à bas bruit des gènes normalement associés avec des progéniteurs plus matures de différentes voies : en effet, la faible expression de ces gènes permet à la cellule de maintenir les régions d'ADN concernées sous forme accessible aux complexes moléculaires tels que les RNA polymérases, ou des facteurs de transcription⁷.

Une notion importante est apparue récemment : ces modifications de l'ADN ne sont pas secondaires à l'activation de facteurs de transcription activés eux-mêmes par le processus de différenciation, mais sont bien des phénomènes causaux qui vont permettre l'accès de l'ADN à ces facteurs de transcription. Ces modifications épigénétiques peuvent contribuer de façon significative à la leucémogenèse ou à la lymphomagenèse si elles se produisent de façon anormale ou à un moment inopportun⁹.

Au stade multipotent, deux protéines BMI-1 et PRC-1 sont importantes pour la préservation du potentiel de différenciation dans la voie lymphoïde et la répression du programme de différenciation myéloïde. Puis, la protéine PU.1 compose le « paysage » épigénétique pour faciliter l'action des facteurs de transcription qui interviendront plus tard : fortement exprimée, elle favorise le développement myéloïde, faiblement, la voie lymphoïde⁹.

iii. *Progéniteurs multipotents* « marqués *lymphoïdes* » (*lymphoïde primed*) (LMPP)

Les cellules LMPP progressent dans la voie lymphoïde en se différenciant en progéniteurs lymphocytaires très précoces (earliest lymphocyte progenitor ou PLP), qui expriment les enzymes RAG1 et RAG2, responsables des processus de réarrangement des différents segments des gènes codant pour les chaînes d'immunoglobulines (figure 3)⁷.

Lorsque RAG est exprimé, la cellule commence à réarranger les segments D et J du gène de la chaîne lourde (H : heavy). Cette cellule peut alors donner soit un progéniteur T précoce qui rejoindra le thymus, soit un progéniteur lymphoïde commun, qui est encore capable de se différencier en lymphocyte B, T, NK ou en cellule dendritique, bien qu'il possède déjà un segment Dh-Jh réarrangé. La population de progéniteurs lymphoïdes communs est elle-même hétérogène, composée de cellules que l'on peut reconnaître à leur phénotype, dont certaines ont un potentiel de différenciation T, B, et NK, tandis que d'autres gardent un potentiel de différenciation B fort, avec un faible potentiel T et une perte de la possibilité de se différencier en cellule NK. La voie de différenciation B commune comprend donc la perte graduelle de différenciation en cellules myéloïdes, puis NK, finalement la perte du potentiel T, le tout avant que CD19 ne soit exprimé en surface^{8, 9}.

iv. *Stade pro-B*

Au stade suivant de pro-B précoce, la molécule CD19 s'exprime et les segments variables Vh-DJh se réarrangent. Lorsque le réarrangement est productif, la chaîne lourde complète μ peut être synthétisée dans la cellule pro-B tardive. Les chaînes légères sont encore en configuration « germ-line », c'est-à-dire non réarrangées, et l'expression de la chaîne μ est accompagnée par l'expression de VpreB et de $\lambda 5$, formant la SLC (surrogate light chain) qui comme son nom l'indique, remplacera au stade suivant les chaînes légères. Ces deux

protéines font partie du complexe multimoléculaire appelé le récepteur pré-B, dont l'expression en surface caractérise le passage au stade pré-B¹⁰.

Pour dépasser le stade pro-B, un facteur de transcription appelé EBF-1 sera nécessaire. Il va persister sous forme active jusqu'au stade de plasmocyte. PAX5, est exprimé exclusivement dans les cellules de la lignée B, empêchant les cellules de quitter la voie de différenciation B. Lorsque la cellule est définitivement engagée dans la voie B, une molécule de la famille des protéines Ikaros, appelée Aiolos, s'exprime et renforce la stabilité de la voie⁹,¹¹.

v. Stade *pré-B*

Au stade pré-B précoce, une phase de prolifération est enclenchée et l'exclusion allélique se met en place (un seul locus réarrangé sera exprimé dans une cellule et sa descendance). L'étape suivante comprend 4 à 6 cycles de divisions cellulaires associées à une réduction progressive en taille de la cellule, qui commence à réarranger les segments de gène de la chaîne légère¹².

Lorsque ce réarrangement est également productif, émerge la cellule B immature, exprimant en surface une immunoglobuline M complète, chaînes lourde et légère. C'est à ce stade que la spécificité antigénique du BCR récemment réarrangé et exprimé avec succès va devenir critique pour le développement ultérieur de la cellule¹².

vi. Lymphocyte *B immature*

L'expression en surface d'un BCR complet est nécessaire à la survie à ce stade, mais pas suffisante : cette cellule exprimant une immunoglobuline complète en surface subit à cette étape la sélection négative visant à éliminer les cellules exprimant un BCR potentiellement auto-réactif. Dans le même temps, la transcription des gènes des immunoglobulines est étendue jusqu'au segment Cδ. Ainsi, l'épissage alternatif permettra la co-expression en surface d'IgM et d'IgD qui caractérise le stade B mature (naïf), qui sort de la moelle et circule dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires⁷. **Figure1**

vii. *Devenir du lymphocyte B naïf*

1. Circulation des *L B matures naïfs*, rencontre de l'antigène

La survie des lymphocytes B matures dépend de leur rencontre avec l'antigène. Sans cette rencontre, il se met en apoptose dans un délai de quelques jours à quelques semaines. À

la sortie de la moelle, ces cellules circulent dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires (OLS) : ganglions lymphatiques, rate, MALT (mucosae associated lymphoid tissue : plaques de Peyer de l'iléon, anneau de Waldeyer du pharynx) ⁷.

À ce niveau, ils passent en revue les antigènes qui leur sont présentés par les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages). Seule la migration dans les OLS est permise car la membrane des lymphocytes B naïfs est équipée de molécules leur permettant de ne traverser que l'endothélium particulier de leurs veinules post-capillaires¹².

L'une de ces molécules de membrane exprimées par les LB naïfs est le récepteur aux chemokines CCR7, qui permet au lymphocyte de s'arrêter au niveau des veinules à endothélium haut qui ont fixé à leur surface la chemokine SLC (secondary lymphoid chemokine). La fixation de l'Ag entraîne l'arrêt du LB qui se met à proliférer s'il reçoit des signaux positifs des lymphocytes T helper ayant vu le même Ag, et forme alors un foyer primaire de prolifération B. La fixation de l'Ag sur le BCR produit un premier signal d'activation, et les lymphocytes T helper fournissent un second signal par leur CD154 (CD40-L), ainsi que plusieurs cytokines. La molécule ICOS exprimée par les lymphocytes T est également considérée comme importante, et se lie à la molécule B7-H2 sur le lymphocyte B¹³.

Les cellules issues de cette prolifération peuvent se différencier en cellules productrices d'anticorps et migrer dans la médullaire du ganglion ou la pulpe rouge de la rate sous forme de plasmocytes, ou, après interaction avec les lymphocytes T helpers, rejoindre un follicule pour y rejoindre ou générer de novo un centre germinatif, dit encore centre clair, et qui sera le siège de proliférations et modifications génomiques secondaires déclenchées par l'antigène, et promues par les lymphocytes T helper : les centres germinatifs sont le siège de la réponse humorale T-dépendante ¹³(McHeyzer).

2. Induction de la réponse immune spécifique d'un antigène : centre germinatif

Lorsque le LB est stimulée à la fois par sa rencontre avec l'antigène et par un lymphocyte TCD4 helper de même spécificité, il peut se rendre dans un follicule. Là, il prolifère rapidement grâce à l'environnement produit par la cellule folliculaire dendritique (FDC), créant le centre clair, et repousse ainsi en périphérie du follicule, le reste du contenu cellulaire du follicule primaire, en un « manteau » de cellules B quiescentes. Cette phase de prolifération entraîne une modification des cellules qui prennent l'aspect de centroblastes,

(cellules lymphoïdes de grande taille au noyau à la chromatine fine, et nucléolé) (jusqu'à 104 cellules par CG). C'est à ce moment qu'ont lieu les hypermutations somatiques des régions variables des deux chaînes d'Ig, et sans doute également d'autres gènes comme bcl-6 (avec le « danger » de remaniements du génome au moment d'une phase de prolifération intense, ceci pour chaque stimulation antigénique au cours de la vie).

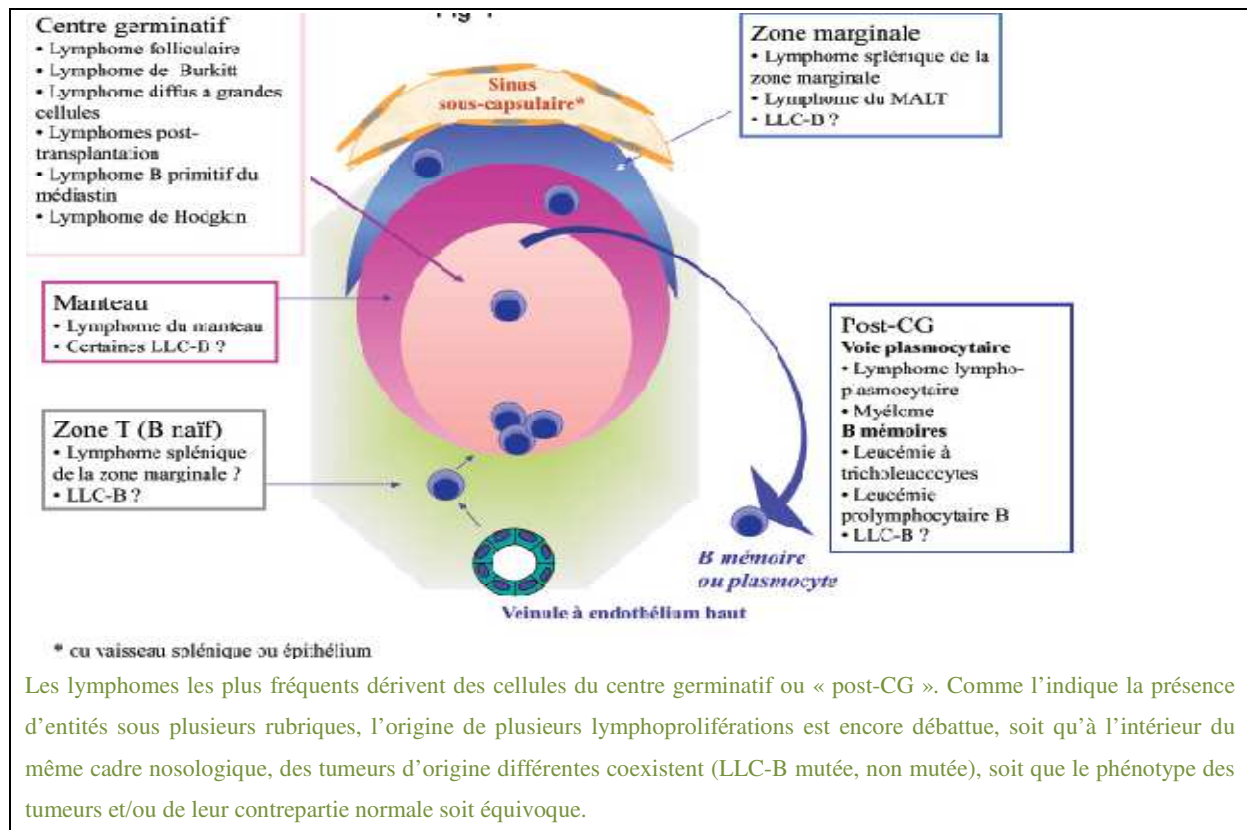


Figure 2– Origine potentielle des lymphoproliférations B matures⁷

Lorsque les centroblastes sortent de cette phase de prolifération intense, ils deviennent des centrocytes (cellules encochées, de petite taille, non proliférantes), qui expriment leur nouveau BCR, modifié par les mutations¹⁴.

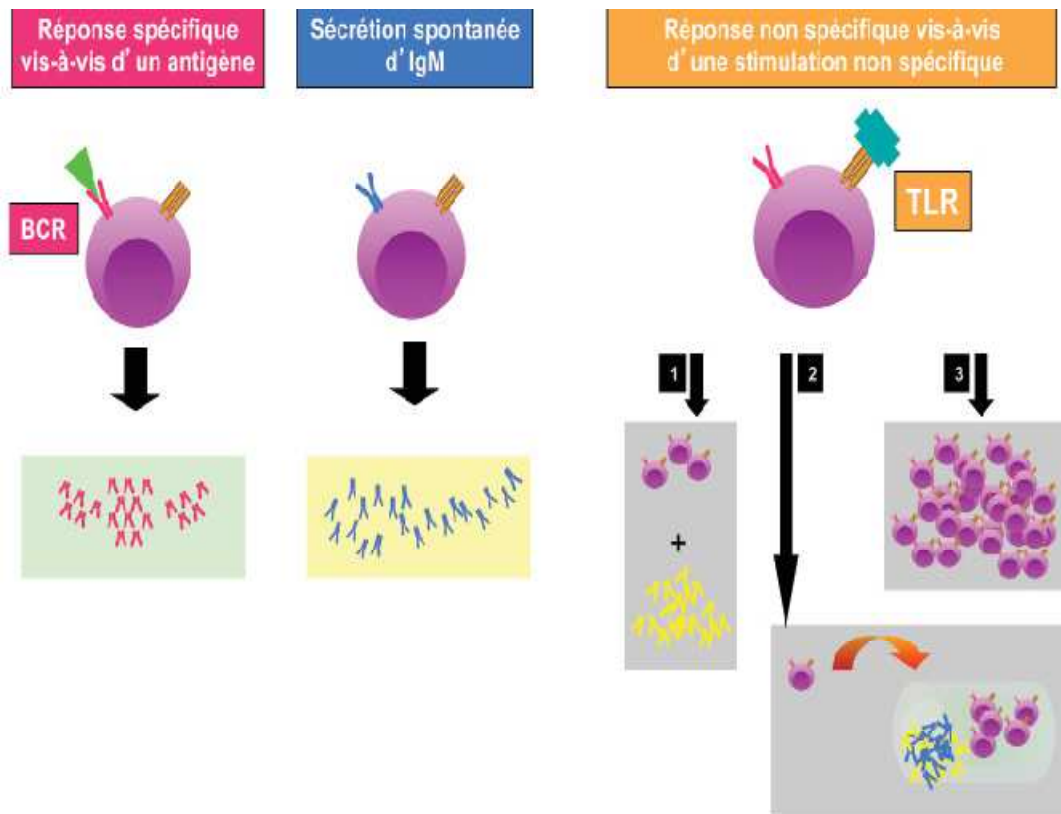
À ce niveau, les centrocytes sont programmés pour mourir à moins qu'ils ne reçoivent des signaux de survie : en effet, ils expriment fortement certaines protéines proapoptotiques (Fas, Bax), et peu de protéines anti-apoptotiques (bcl-2)¹⁴.

L'antigène est présent sous forme d'immuns complexes à la surface des cellules folliculaires dendritiques. Bien qu'il reste beaucoup d'incertitudes sur le sujet, on sait qu'il y a compétition à ce niveau, basée sur l'affinité du BCR pour l'antigène fixé à la surface de la cellule folliculaire dendritique, et de nouveau un signal délivré par les T helper du CG, par CD40-L⁷.

Les centrocytes pour lesquels les hypermutations somatiques ont donné lieu à un BCR d'affinité augmentée ont un avantage de compétition sur les autres et reçoivent préférentiellement les signaux de survie. Les autres enclenchent leur programme de mort et les nombreux corps apoptotiques sont phagocytés par les macrophages, nombreux à ce niveau, et contenant classiquement les débris apoptotiques sous forme de « corps tingibles »⁷.

Les centrocytes survivants peuvent alors reprendre un programme de prolifération/hypermutation somatique ; ou bien présenter de nouveau l'Ag à des cellules T CD4 helper locales qui en retour déclenchent le switch de classes d'Ig (figure 2) ; ou bien quitter le CG pour terminer leur différenciation en LB mémoire ou en plasmocytes⁷.

Les cellules mémoire restent résidentes dans les OLS, tandis que les cellules productrices d'anticorps rejoignent la moelle⁷.



Réponse antigène-spécifique : la fonction la plus anciennement connue de sécrétion d'anticorps dirigé contre l'antigène reconnu par le BCR.

Sécrétion spontanée d'IgM : sans stimulation ni par le BCR ni par les TLR.

Réponse non-spécifique vis-à-vis d'une stimulation non spécifique par un ligand du TLR : 1. accumulation locale et production d'IgM polyréactives (naturelles) ; 2. Migration, prolifération et production d'IgA ou IgM ; 3. Prolifération clonale extensive.

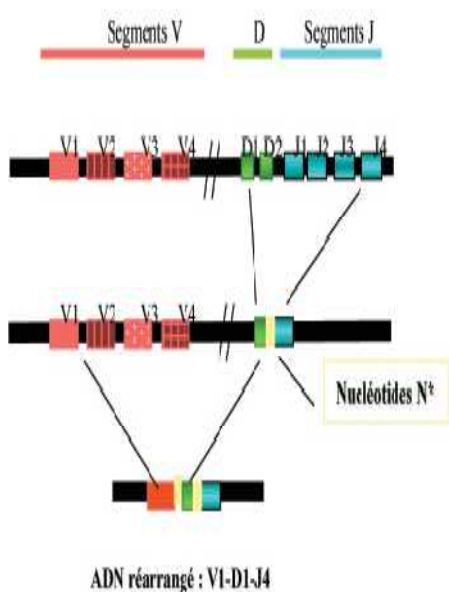
Figure 3– Les différentes fonctions des lymphocytes B mémoires⁷

3. Devenir des LB à la sortie du CG (« post-CG »)

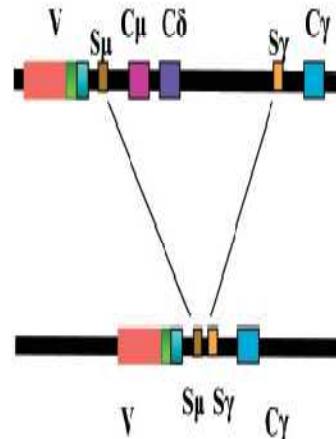
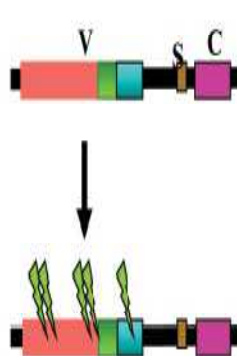
Les signaux qui orientent le devenir des cellules à la sortie du CG, en LB mémoires, ou en cellule productrice d'anticorps (futur plasmocyte) ne sont pas connus avec précision. En revanche, les facteurs permettant à un LB « post CG » de s'orienter dans la voie plasmocytaire sont mieux cernés et comprennent notamment l'expression de facteurs de transcription tels que Blimp-1 et XBP-1, ainsi que l'extinction d'autres gènes tels que bcl-6 et BSAP⁷.

B-Mécanismes moléculaires de la lymphopoïèse B, épigénétique

1. Réarrangement génique



2. Hypermutation somatique



1. Réarrangement génique

Il se produit au niveau de la moelle hématopoïétique. Les parties variables des Ig, qui reconnaissent l'antigène, sont formées par la sélection et la jonction de segments V, D (chaîne lourde uniquement) et J sur le gène codant pour les chaînes d'Ig. Le réarrangement est effectué par l'enzyme RAG. Les jonctions sont approximatives et peuvent comprendre notamment des délétions de l'une ou l'autre des extrémités de segment concerné, aussi bien que l'adjonction de quelques nucléotides en petit nombre. Cette adjonction aléatoire de nucléotides est effectuée par la terminal déoxynucléotidyl transférase (TdT). La sélection d'un segment au sein du génome

(50 segments Vh environ, 27 Dh, 6 Jh), l'imprécision de la jonction, et la réunion entre les parties variables de la chaîne lourde et de la chaîne légère pour former un site de reconnaissance antigénique est à l'origine de la grande diversité du répertoire B. Receptor editing : la lymphopoïèse B est guidée sur le réarrangement et la construction du récepteur à l'antigène, le BCR, et a pour but la génération de lymphocytes B matures exprimant un récepteur fonctionnel et non auto-immun. Les précurseurs B dont le réarrangement aboutit à une chaîne défectueuse ou auto-immune, peuvent échapper à l'apoptose en recommençant un réarrangement qui inclue des segments non excisés par la RAG

lors du premier réarrangement. Ce mécanisme de sauvetage est le receptor editing (to edit : modifier).

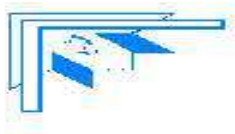
2. Hypermutation somatique

Elle s'enclenche dans le centre germinatif et introduit des mutations ponctuelles, des délétions ou des duplications dans les régions variables préalablement réarrangées.

3. Switch des classes d'Ig

Autre mécanisme se produisant au niveau de centre germinatif, c'est le remplacement d'une partie constante d'Ig par une autre, ce qui permet d'assigner une autre fonction (assurée par le fragment Fc) à un anticorps dirigé contre un antigène donné.

Figure 4-Mécanismes moléculaires de la lymphopoïèse B⁷



CHAPITRE 2 :



LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM



LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA MACRO-GLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM (MW) :

La macroglobulinémie de Waldenström (WM) est un lymphome à cellules B mature indolent caractérisé par un infiltrat de lymphocytes B hétérogènes et une hypersécrétion d'IgM. Il y a deux populations cellulaires distinctes qui peuvent être distinguées sur la morphologie et l'immunophénotypage dans la moelle osseuse. Le compartiment lymphoplasmocytaire prédominant apparaît à un stade plus précoce de l'ontogénie et est responsable des cytopénies observées au cours de la phase symptomatique de la maladie. Cette population est bien ciblée par l'immunodéplétion des lymphocytes B¹⁵.

Le plus petit compartiment de cellules plasmatiques s'est montré monotypique et porteur de la mutation MYD88L265P notée dans plus de 90% des cas de MW¹⁵.

En outre, les taux d'IgM pathogènes ont tendance à mieux correspondre à la charge plasmatique des cellules, comparativement à la charge des cellules lymphoplasmocytaires dans la moelle osseuse. L'immunodéplétion des cellules B n'éradique pas le compartiment des cellules plasmatiques, ce qui entraîne des taux d'IgM persistants et de faibles taux de rémission complets¹⁵.

Cinq domaines de recherche des mécanismes physiopathologiques de la MW ont fait l'objet d'une attention particulière:

- ✓ Morphologie et immunophénotype de la cellule tumorale.
- ✓ Les anomalies géniques.
- ✓ La compréhension de l'origine de la cellule tumorale de la MW.
- ✓ La recherche d'une signature particulière de la MW pour isoler les voies de signalisation moléculaires et protéiques utilisées par les cellules tumorales.
- ✓ L'analyse du lien étroit entre les cellules tumorales et le microenvironnement médullaire dans la MW¹⁶.

I-MORPHOLOGIE ET IMMUNOPHENOTYPE DE LA CELLULE TUMORALE

1-Morphologie de la cellule tumorale

La MW est caractérisée par une infiltration médullaire faite de cellules lymphoïdes, lymphoplasmocytaires et de plasmocytes¹⁶¹⁷¹⁸¹⁹²⁰.

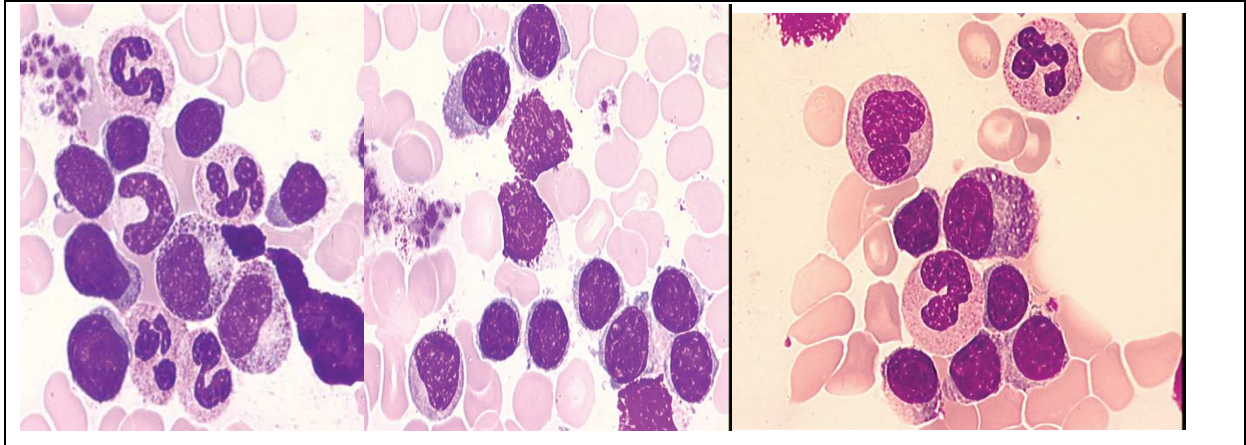


Figure 5– Infiltration lymphoplasmocytaire dans la moelle¹⁷.

L'atteinte médullaire est caractérisée par un infiltrat nodulaire, diffus et/ou interstitiel, constitué de petits lymphocytes prédominants mêlés en proportions variables à des lymphoplasmocytes et plasmocytes¹⁶.

L'infiltration de la moelle est variable et représente 20 à 100 % des cellules médullaires au sein de laquelle il est fréquent d'observer la présence de mastocytes (figure 1). L'infiltration est caractérisée chez 39 % des patients par une population lymphoïde polymorphe constituée de petits lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes, chez 39 % des patients par une prédominance de petits lymphocytes avec de rares lymphoplasmocytes et plasmocytes, et chez 22 % l'infiltration est constituée principalement de lymphocytes matures et de plasmocytes. Les mastocytes sont augmentés chez 26 % des patients²¹.

Les cellules lymphoplasmocytaires peuvent se retrouver de façon inconstante dans le sang périphérique, mais il est fréquent de noter la présence d'hématies en rouleaux sur le frottis sanguin (figure 6)¹⁷.

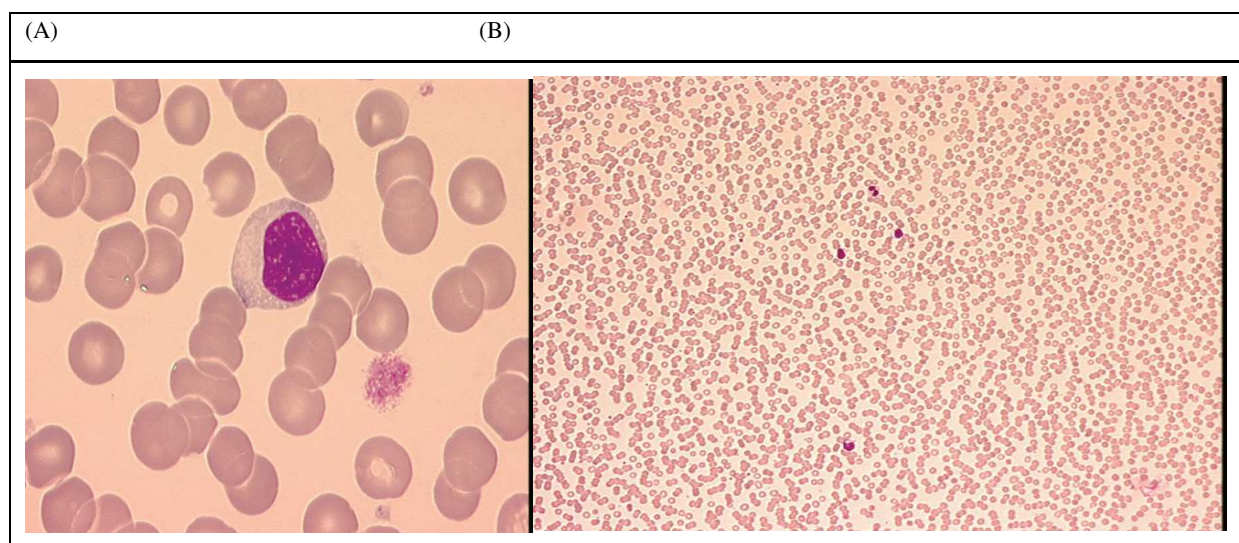


Figure 6– Lymphoplasmocytes circulants (A) et hématies en rouleaux (B) ⁷.

Dans la plupart des cas, les ganglions ont partiellement conservé une architecture normale avec des sinus dilatés contenant du matériel PAS+ et parfois quelques petits centres germinatifs résiduels. On trouve une population lymphoïde relativement monotone de petits lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes et très peu de grandes cellules¹⁷.

Des inclusions intranucléaires PAS+ (corps de Dutcher), une augmentation des mastocytes et des dépôts d'hémosidérine sont fréquents¹⁷.

Dans d'autres cas, l'architecture ganglionnaire est totalement détruite avec souvent une plus grande proportion de cellules plasmocytaires et/ou de grandes cellules. Les centres de croissance observés dans les ganglions de leucémie lymphoïde chronique sont ici absents (figure 7).

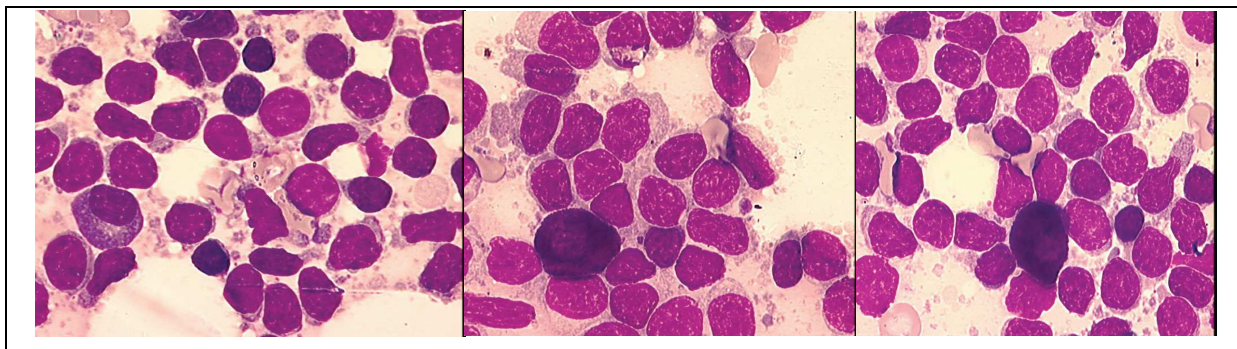


Figure 7– Infiltration lymphoplasmocytaire dans le ganglion¹⁷.

Dans la rate, on peut observer un infiltrat lymphoplasmocytaire formant des nodules dans la pulpe rouge ou se développant de façon plus diffuse.

2-immunophénotype de la cellule tumorale :

L'immunophénotypage des cellules tumorales retrouve dans 100 % des cas l'expression du CD19 et du CD20 avec une intensité de fluorescence forte et dans 60 % des cas des cellules B CD5-, CD23- et CD10-. L'expression du CD22 est souvent faible. Les cellules sont également FMC7 et CD79b positives¹⁶.

Cependant 20 % des patients ont une expression du CD5, et plus rarement du CD23 et du CD10¹⁷.

Le CD25 est exprimé dans 90 % des cas, le CD11c dans 30 % des cas, et Bcl2 est positif dans 70 % des cas¹⁶.

Malgré l'expression du CD38, les cellules plasmocytaires contrairement aux plasmocytes du myélome, expriment le CD20, le CD19, le CD45 et n'expriment pas le CD138 et le CD56²².

II-LES ANOMALIES GENIQUES

La plupart des études cytogénétiques ont été faites sur un faible nombre de patients et la difficulté d'obtenir des mitoses du clone tumoral rend les analyses en cytogénétique conventionnelle assez décevantes, ce que l'hybridation in situ (FISH) a amélioré²³.

Et maintenant des techniques de micro- réseaux « puces à ADN, puces d'expression » en apportant de nouvelles précisions sur les anomalies génétiques de la MW²³.

1-résultats de la Cytogénétique conventionnelle et FISH sur chromosomes métaphasiques

Un grand chromosome marqueur supplémentaire de la taille d'un chromosome 1-3 décrit par Bottura et al²⁴. Ce marqueur, dénommé « W », qui avait en fait une longueur et une position du centromère quelque peu variable selon les auteurs, n'a pas été retrouvé de façon significative avec l'apparition des techniques de bandes²³.

Des anomalies chromosomiques ne sont pas présentes dans tous les cas de MW et la fréquence des cas sans anomalies chromosomiques décelées en cytogénétique conventionnelle varie selon les séries publiées en général courtes (Tableau 1). Il est important de remarquer d'emblée que la plupart des anomalies récurrentes ou non rapportées dans la MW ne concernent dans la plupart des cas qu'une partie des métaphases analysées.

Nombre de pts avec anomalie chromosomique clonale	Nombre total de pts examinés	pourcentage anormaux (%)	Référence
10	17	58	25
2	12	17	26
7	9	78	27
18	19 ^a	95	28
13	35	37	29
22	55	40	30
13	37	35	31

^a Des anomalies chromosomiques sont apparues au cours de l'évolution de la maladie chez le patient avec un caryotype normal au diagnostic.

Tableau I- Proportion de patients (pts) avec caryotypes anormaux (cytogénétique conventionnelle) dans des séries de patients atteints de MW

Ce « mosaïcisme » est très vraisemblablement dû au fait que la moelle osseuse à partir de laquelle les examens chromosomiques sont habituellement pratiqués n'est en général que partiellement envahie et que la prolifération des cellules malignes est lente. Certains auteurs tirent argument de la coexistence de cellules à caryotype normal et anormal chez un patient donné pour suggérer que certaines des anomalies chromosomiques sont « secondaires »²³.

Les données des examens en cytogénétique conventionnelle avec bandes parfois complétées par l'utilisation de la FISH sur chromosomes métaphasiques sont résumées dans le Tableau II.

Les anomalies de nombre les plus fréquentes sont par ordre de fréquence décroissante les trisomies 3 et 4 totales et partielles, les monosomies 13 totales ou partielles, les monosomies totales ou partielles du chromosome 20, la perte de l'Y chez l'homme et d'un X chez la femme (TableauII).

La délétion partielle du bras long du chromosome 6 est nettement l'anomalie de structure la plus fréquente puisqu'elle concerne environ la moitié des cas³².

Cette délétion de taille variable mais impliquant la région 6q21-25, La perte de la région 6q23 paraît cependant la plus concernée³³, Les sondes moléculaires «6q21» utilisées pour la détection de la délétion partielle du bras long du chromosome 6 par la plupart des investigateurs ne couvrent pas toutes les mêmes segments d'ADN, de sorte que les limites de la délétion devront être à nouveau précisées dans l'avenir²³.

La délétion partielle du bras long du chromosome 13 avec un point de cassure en 13q14, la délétion du bras court du 17 avec des points de cassure variables, des remaniements en 19q13, en 20q13 sont aussi fréquentes (Tableau II). La fréquence des del (13q) et del (17p13) peut augmenter avec la progression de la maladie³⁴.

Chromosome	Anomalies de nombre		Anomalies de structure	Remarques
	+	-		
	Nombre de cas		Points de cassure chromosomique	Anomalies : nombre de cas
1	21	1	1p36, 1p22, 1p13, 1p12, 1p10, 1q12, 1q21, 1q32	
2		2	2p12, 2q21, 2q32	
3	6		3p25, 3p11 , 3q10, 3q12, 3q21 ,	Trisomie totale et partielle : 11
4	10	3	4q21, 4q25, 4q28, 4q32	Trisomie totale et partielle : 11
5	6		5q10, 5q13, 5q23, 5q32, 5q34	5q- : 5
6		1	6p21, 6p23, 6q11, 6q13, 6q15, 6q16, 6q21 , 6q22, 6q25,	6q- et 6q : 19
7	2	3	6q27	
8	5	4	7p22, 7p15, 7q11, 7q21	8q10 : 6
9	1	2	8p23, 8p12, 8q10 , 8q12, 8q24	
10	3	5	9p23, 9q13	
11	2	1	10p12	t(11;18)(q21;q21) et variante : 3
12	3	3	11p11, 11q21 , 11q25	
13	1	3	12p13, 12p11,	13q- et -13 : 11
14	5	1	13q12, 13q14 , 13q22, 13q31	14q32 : 8, dont t(8;14) : 4
15	5	3	14q22, 14q32	
16	1	1	15q24	Inv(16)(p13q22) : 2

17		2	16p13, 16q22, 16q24	Remaniement 17p : 8
18	6	4	17p13, 17p12, 17p11, 17q10, 17q21, 7q25	
19	5	5	18p11, 18q21	19q13 : 4
20	1	7	19q13	-20 et 20q- : 10
21	7	3	20q11, 20q13,	
22	2	4		
X	1	7		
Y		8	Xp22, Xq28 Yq11	

Les points de cassure récurrents sont indiqués en caractères gras.

Tableau II-Anomalies chromosomiques (cytogénétique conventionnelle) dans 287 cas de macroglobulinémie de Waldenström, Références:^{35, 36, 37, 38, 39}

2-FISH sur noyaux interphasiques

La FISH sur noyaux interphasiques a été utilisée principalement avec des sondes ciblant les remaniements considérés comme les plus fréquents dans la MW, del (6q21), del (13q14), 14q32/IGH, del (17p13.1)/TP53 et sonde centromérique du chromosome 4 (Tableau III).

Avec les réserves habituelles concernant l'emploi de la FISH sur noyaux interphasiques, surtout si elle est utilisée seule, sans examen des métaphases, il a été possible d'apprécier la fréquence des anomalies étudiées sur un plus grand nombre de cellules que ne peut le faire la FISH sur chromosome métaphasique^{40, 41, 42, 43}.

Il a été aussi montré que l'utilisation de la FISH avec des anticorps anti-IGM permet d'augmenter la détection des cellules porteuses de l'anomalie^{44, 45}.

L'emploi des techniques de FISH (Tableau III) a confirmé que la délétion du bras long du 6 est bien la plus fréquente des anomalies chromosomiques, observée dans environ la moitié des cas de MW.

<i>del(6q)</i>	<i>del(13q14)</i>	<i>Remaniement IgH</i>	<i>del(17)(p13.1)</i>	<i>Référence</i>
10–15/24 (42–63 %) ^a		1/31 (0,03 %)		29
	6/37 (16 %)		6/40 (15 %)	33
	2/22 (9 %)	3/22 (14 %)	2/22 (9 %)	23
		2/69 (0,03 %)		29
40–55/102 (40–54 %) ^a				30
21/38 (55 %)				29
6/29 (21 %) ^a				38

^aVariation des pourcentages en fonction des sondes utilisées. ^b Trisomie 4 totale et partielle : 8/39 (20 %).

Tableau III-FISH interphasique(chromosomes 6, 13, 14, et 17) dans la macroglobulinémie de Waldenström (nombre de patients)

La trisomie 4 correspondrait à 20 % des cas alors que les autres anomalies ont été considérées comme moins fréquentes⁴³.

Cependant, la fréquence des anomalies del (13)(q14) et del (17)(p13), peu élevée au diagnostic pourrait atteindre 15 % avec la progression de la maladie^{46, 47}.

III-CARACTÉRISATION MOLÉCULAIRE DE CELLULES MONOTYPIQUES WM

Récemment, des études de séquençage du génome entier ont identifié des mutations clés associées à la MW^{48,1819}. Le gène 88 de la réponse primaire de différenciation myéloïde (MYD88) a été retrouvé muter chez plus de 90% des patients atteints de MW. Parmi les autres mutations fréquentes et bien définies chez les patients MW figurent des mutations affectant les gènes CXCR4, ARID1A et LYN⁴⁹.

1-MYD88 mutations :

Presque toutes les mutations de MYD88 trouvées dans la MW entraînent une substitution leucine-proline à la position 265 (MYD88 L265P), identique à celle retrouvée dans 29% des lymphomes B diffus à grandes cellules B activés (ABC-DLBCL)⁵⁰. Par ailleurs, MYD88 L265P est absent des cellules B provenant de donneurs sains ou en les tissus des patients MW 20, confirmant sa nature somatique et suggérant qu'il s'agit d'un événement oncogénique clé impliqué dans la transformation maligne des cellules B¹⁵.

Cette mutation, qui est absente dans les cellules de myélome, est exprimée chez 6,5 % des patients avec un LZM, représente donc un marqueur spécifique de la MW et une future cible thérapeutique. Elle est également absente chez les patients avec une IgM de signification indéterminée (MGUS), suggérant un deuxième événement transformant¹⁶.

MYD88 est une protéine adaptatrice qui relie la signalisation du récepteur Toll-like (TLR) et l'activation des voies de signalisation du facteur kappa B (NF- κ B) canonique pour induire la translocation nucléaire p65^{51, 52}. MYD88 a deux domaines distincts et conservés, un domaine de type C-terminal Toll / IL-1R (TIR) et un domaine de mort N-terminal (DD)⁵³.

L'activation des TLR recrute MYD88 via l'interaction homotypique TIR-TIR et induit l'homodimérisation de MYD88. Cela crée une plate-forme pour le recrutement de kinases associées au récepteur IL-1 (IRAKs) par interaction avec le domaine DD et provoque l'autophosphorylation des IRAKs et l'activation de la signalisation en aval par le recrutement et la phosphorylation de TRAF6⁵². La mutation MYD88 L265P est située dans le MYD88 TIR, et provoque un changement conformationnel dans MYD88 qui entraîne la formation constitutive du complexe de signalisation MYD88-IRAK. Les IRAK hyperphosphorylés conduisent finalement à une activation aberrante de la signalisation NF- κ B pour soutenir la survie des cellules malignes (Figure 8)⁴⁹.

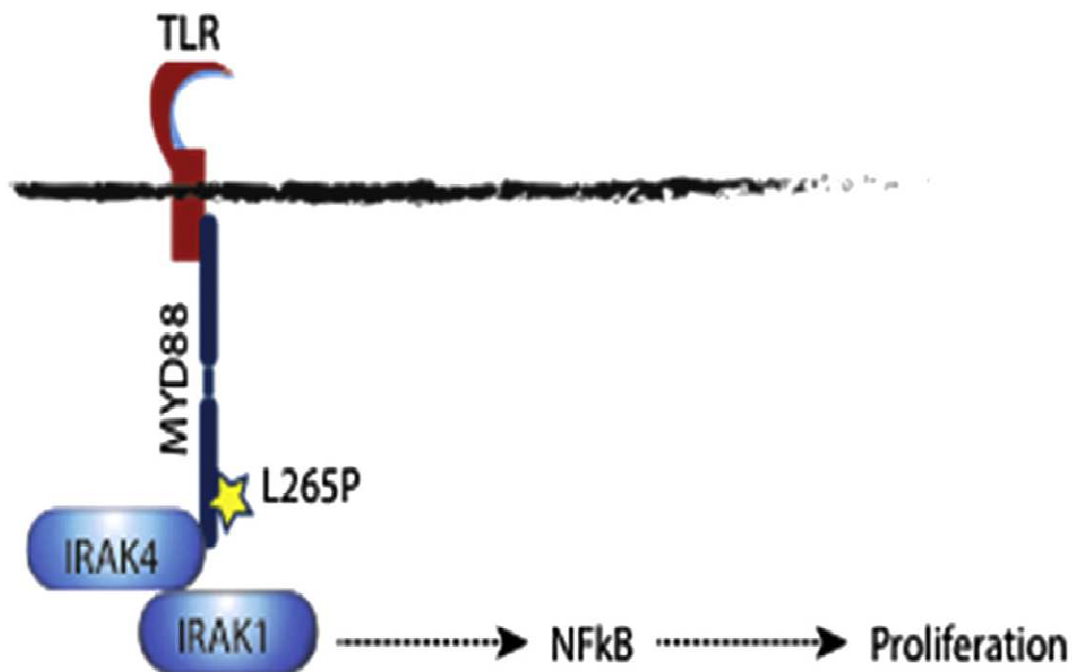


Figure 8-MYD88 signalling pathway. Activation of Toll-like receptors (TLRs) recruits myeloid differentiation primary response gene 88 (MYD88) via homotypic TIR-TIR interaction and induces MYD88 homodimerisation. The MYD88 L265P mutation is located within the MYD88_TIR domain, and causes a conformational change which creates a platform for the recruitment of IL-1 receptor associated kinases (IRAKs) by DD domain interaction. Hyper- phosphorylated IRAKs ultimately drive aberrant activation of NF- κ B signalling to support the survival of malignant cells¹⁵.

Pour déterminer la caractérisation moléculaire du compartiment des cellules plasmatiques par rapport au compartiment lymphoplasmocytaire, il est important de revoir les populations sur lesquelles les analyses moléculaires ont été effectuées par les différents chercheurs. La mutation MYD88 L265P a été détectée sur des cellules sélectionnées CD19 + par le groupe de Treon en utilisant le séquençage du génome entier, le séquençage de Sanger et l'AS-PCR. Étant donné que les lymphocytes monotypiques et les plasmocytes dans la MW sont des CD19 +, il est possible que des cellules des deux compartiments soient incluses dans l'analyse^{49, 54}.

Treon et ses collègues ont également analysé une cohorte de validation séparée de 22 patients par séquençage de Sanger. ont étudié une population sélectionnée de CD138 + et ont démontré la présence de la mutation MYD88 L265P, confirmant ainsi qu'elle est également présente dans les plasmocytes monotypiques¹⁵.

Le groupe de Varettoni a cependant effectué une analyse AS-PCR sur des cellules mononucléaires non sélectionnées prélevées dans le sang périphérique et la moelle osseuse. , rendant impossible la détermination des caractéristiques moléculaires des plasmocytes monotypiques⁵⁵.

Les modèles murins de maladies lymphoprolifératives ont grandement contribué à notre compréhension des mutations de MYD88 dans la MW. L'expression conditionnelle de MYD88 L265P dans les cellules B immatures, matures ou germinales chez la souris conduit à des phénotypes principalement compatibles avec les maladies lymphoprolifératives du centre post-germinal (LPD) et occasionnellement avec DLBCL⁵⁶. Contrairement aux patients MW, les cellules B de souris transgéniques Néanmoins, l'analyse par électrophorèse sérique révèle une immunoglobuline élevée chez les souris MYD88 L265P44. La surexpression conditionnelle de BCL2 dans les lymphocytes B MYD88 L265P améliore la pénétrance de la maladie, ce qui est cohérent avec la myélosynthèse. Cependant, la filtration de la moelle osseuse caractéristique de la MW est complètement absente chez ces souris, ce qui suggère un rôle de lésions génétiques supplémentaires dans les cellules positives MYD88 L265P dans la MW⁵⁶.

2-CXCR4 mutations :

Les récepteurs des chimiokines sont principalement identifiés sur les leucocytes et jouent un rôle important dans la localisation de ces cellules sur les sites d'inflammation et dans l'organisation des structures lymphoïdes secondaires. Dans ce dernier cas, les interactions entre ces récepteurs et leurs chimiokines sont CXCR4 est un récepteur de chimiokines bien étudié, principalement en raison de son rôle de co-récepteur pour l'entrée du VIH et de sa capacité à médier les métastases de divers cancers⁵⁷.

CXCR4 lié à la chimiokine CXCL12 (facteur-1 dérivé de cellules stromales) 49 est impliqué dans plusieurs aspects de la progression tumorale, y compris l'angiogenèse, la

métastase et la survie⁵⁸. La voie CXCL12 / CXCR4 est responsable de la rétention des cellules MW dans l'os la moelle osseuse, où la survie, la différenciation et la prolifération de ces cellules sont facilitées⁵⁹.

Des mutations CXCR4 ont été rapportées dans l'ADN germlinal de patients les verrues, l'hypogammaglobulinémie, l'infection et le syndrome myélokathique (WHIM). Le gène CXCR4, positionné sur le bras long du chromosome 2 en position 21, code pour un récepteur de chimiokine couplé à la protéine G qui stimule la migration et la survie¹⁵.

Le gène CXCR4 est le deuxième gène le plus fréquemment muté dans la MW, avec des mutations somatiques CXCR4 survenues chez 27 à 40% des patients MW (Figure 9)⁴⁹.

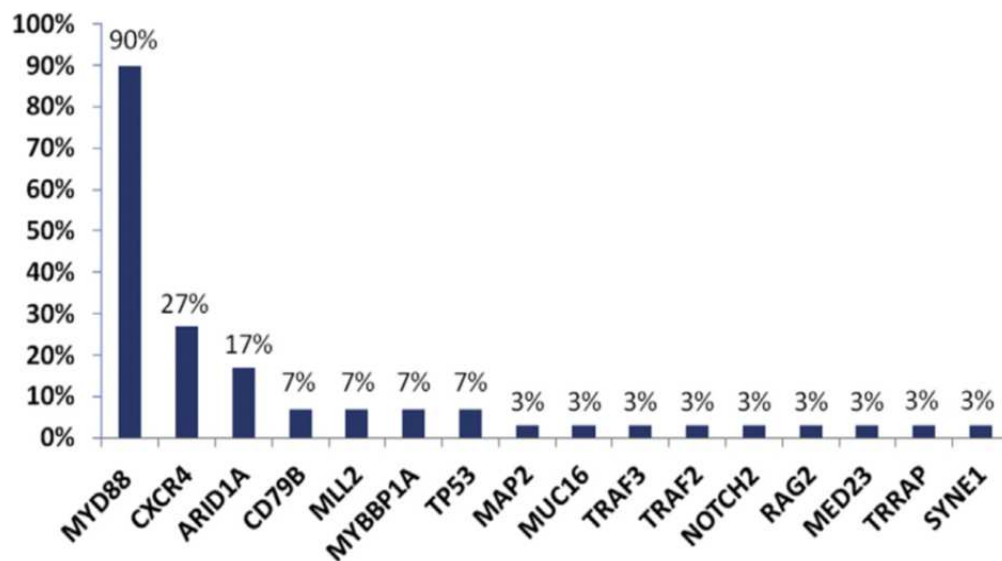


Figure 9:Frequency of somatic mutations in Waldenström macroglobulinaemia.¹⁵

L'association élevée entre les charges mutationnelles MYD88 L265P et CXCR4 dans Les cellules lymphoplasmocytaires CD19 + suggèrent la cooccurrence des deux mutations dans le même clone et une coopération fonctionnelle¹⁵.

De manière intéressante, les mutations de CXCR4 sont communément exclusives avec les mutations CD79A et CD79B (voie des récepteurs des cellules B) chez les patients MW, 52,56 suggérant redondance probable entre la fonction de ces gènes dans la maladie. Bien que le mécanisme par lequel la mutation CXCR4 coopère avec la mutation MYD88 soit inconnu, les mutations CXCR4 sont souvent associées à la progression du cycle cellulaire, à la réplication de l'ADN ou à l'interaction, à la croissance cellulaire et à la prolifération⁶⁰.

Les mutations de CXCR4 comprennent 17 mutations ponctuelles différentes⁵⁷ ciblant la queue carboxy (C) -terminale intra-cytoplasmique de 45 acides aminés, qui ont des fonctions importantes dans la régulation de l'expression de CXCR4, et capacités de transduction du signal. Les patients MW présentent en grande partie la mutation CXCR4 dans le domaine C-terminal¹⁵.

La mutation entraîne une troncation de la protéine CXCR4 qui affecte le domaine inhibiteur de CXCR4, entraînant un signalement amplifié par CXCR4.⁵⁷ CXCR4 interagit directement avec CD49d en réponse à la signalisation de CXCL12 dans la régulation de la migration et de l'adhésion des cellules MW au microenvironnement de la moelle osseuse^{61, 60}. Etant donné que la plupart des études CXCR4 ont été réalisées sur des cellules sélectionnées CD19 +, il est difficile de vérifier si ces mutations sont également présentes dans les plasmocytes clonaux.

3-Mutations CD79B et LYN :

Les alternances dans CD79B et LYN sont respectivement présentes dans 7% (Figure 3) et 60% de WM⁴⁹.

CD79B et LYN sont impliqués dans la régulation de la signalisation du récepteur des cellules B (BCR)⁶², suggérant que la signalisation BCR joue potentiellement un rôle important dans WM¹⁵.

Comme les mutations CD79B et LYN chevauchent presque toujours MYD88 L265P dans la MW, et dans une proportion importante d'ABC-DLBCL, ces mutations fournissent très probablement des attributs non redondants à la pathogenèse de ces maladies. CD79a et CD79b, également connus sous le nom de Ig-a et Ig-b, sont des protéines accessoires du récepteur des cellules B¹⁵.

L'hétérodimère CD79a / b s'assemble à la chaîne lourde des immunoglobulines pour former le complexe récepteur des lymphocytes B dans le réticulum endoplasmique et permet l'expression en surface et la capacité de signalisation du BCR⁶³. Puisque les queues cytoplasmiques des immunoglobulines n'ont pas d'activité kinase ni de sites de phosphorylation, La signalisation BCR est transmise par CD79a et CD79b⁶⁴.

Lorsque la BCR est activée par l'antigène, les protéines tyrosine kinases Lyn, Fyn, Blk et Lck sont recrutés pour phosphoryler CD79a et CD79b sur les résidus tyrosine 196 (Y196) et 207 (Y207) dans leur Motif d'activation à base de tyrosine immunorécepteur (ITAM)^{62, 65, 66}. Les résidus de tyrosine ITAM phosphorylés servent de sites d'accueil pour le recrutement et l'activation d'autres protéines tyrosine kinases, qui à leur tour entraînent la propagation de la cascade de signalisation aval. Qui active finalement les facteurs de transcription NF-κB dans les cellules B⁶⁷. De manière importante, les tyrosines CD79b ITAM contrôlent les cellules B¹⁵

Internalisation des récepteurs par Lyn, établissant ainsi le seuil de régulation du signal des récepteurs des lymphocytes B.⁶⁵ CD79b Les résidus de tyrosine ITAM sont mutés somatiquement dans 7% de la MW⁴⁹.

Des mutations semblables de CD79b ITAM sont également retrouvées dans 18% des ABC-DLBCL, mais rares dans GCB-DLBCLs⁶⁸. Les mutations ITAM provoquent une expression BCR de surface élevée et réduisent significativement l'activité de Lyn, suggérant que la mutation CD79b pourrait augmenter l'expression BCR de surface en inhibant Lyn⁶⁸. La perte de nombre de copies de Lyn est retrouvée dans 60% des cas MW. IgM de surface élevée et CD79b par rapport aux lymphocytes B normaux ou aux cellules B clonales d'autres malignités lymphoïdes⁶⁹, ce qui est cohérent avec les conséquences de l'internalisation défectueuse de BCR induite par les mutations de Lyn.

Du fait que l'analyse des mutations CD79b et Lyn a été effectuée sur des cellules sélectionnées CD19 +, il est difficile d'attribuer ces mutations à des stades de différenciation des lymphocytes B particuliers. Ainsi, de nombreuses études ont analysé les conséquences de la Lyn-déficiencia chez les souris depuis leur caractérisation initiale par Lowell et ses collègues il y a 20 ans⁷⁰. L'hypersensibilité des cellules B à la stimulation BCR et augmente la prolifération des lymphocytes B⁷⁰.

Les animaux Lyn déficient développent spontanément une splénomégalie, La différenciation plasmacytique et les anticorps antinucléaires chez les souris Lyn déficient requièrent à la fois la signalisation TLR intrinsèque et extrinsèque des lymphocytes B par MYD88, ce qui soutient la notion que les ligands des acides nucléiques autologues pour les TLR peuvent être responsables de En effet, les ligands TLR autologues pourraient conduire à

une expansion lymphoblastique chez les patients WM Lyncient, étant donné que la mutation MYD88L265P dans les lymphocytes B casse. Auto-tolérance à TLR7 et TLR9⁷¹. Collectivement, nous proposons que les ligands TLR autologues combinés avec les mutations MYD88, CD79B et LYN entraînent de manière coopérative la prolifération et la différenciation des cellules B aberrantes en réponse aux ligands auto-TLR exprimés de façon omniprésente dans WM¹⁵.

4-Mutations ARID1A

Les mutations somatiques dans ARID1A sont généralement liées à une augmentation de CXCL13, en plus de l'augmentation de la moelle osseuse infiltration.⁵⁶ Des mutations ARID1A ont été trouvées chez environ 17% des patients MW (Fig. 3)⁷². La pertinence d'ARID1A dans la MW n'est pas totalement comprise cependant, on pense qu'il joue un rôle dans le recrutement des mastocytes dans la niche de la moelle osseuse, ce qui est crucial pour la survie et la maturation des cellules⁷³.

5-D'autres mutations

Plusieurs autres mutations telles que MYBBP1A, TNFAIP3, TRAF2 et TRAF3 affectent la voie NF-kB distale de MYD88⁴⁹. Cependant, les compartiments dans lesquels ces mutations résident, et leur signification clinique dans la MW, restent à élucider correctement.

Répertoire des immunoglobulines Les antécédents de gènes de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGHV) ont été caractérisés chez des patients présentant des troubles liés aux IgM. Il a été démontré que les patients MW préfèrent le segment VH3-23 (chez 26%), avec un taux élevé de mutation de l'IGHV¹⁵.

IV-L'ORIGINE DE LA CELLULE TUMORALE DE LA MW :

Les cellules tumorales ont une différenciation intraclonale avec des petits lymphocytes avec des Ig de surface, des lymphoplasmocytes et des plasmocytes avec des Ig intracytoplasmiques¹⁹.

Deux études rapportent la séquence complète du gène IgH réarrangé de 22 MW⁷⁴. Comme dans la plupart des hémopathies lymphoïdes B, il existe un biais d'utilisation du répertoire de gène de chaîne lourde avec ici une surreprésentation de la famille IGHV3 et du gène IGHJ4⁷⁵.

Dans 91 % des cas, le gène est muté, en effet, l'analyse du statut mutationnel des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (Vh) a montré dans 90% des cas une hypermutation des gènes Vh (avec une prédominance des réarrangements de la famille Vh3et en particulier Vh3-23) suggérant l'existence d'un processus de sélection antigénique¹⁶, cette mutation présente moins de 98 % d'homologie (médiane 93 %, 88-97) avec la séquence germinale correspondante¹⁷.

Une étude récente sur 31 cas a confirmé ces données et montré l'existence d'une utilisation préférentielle du gène IGHV3-23 (35 %)⁷⁶.

Il est intéressant de constater qu'à l'issue de leur différenciation vraisemblablement dans les centres germinatifs, où elles ont subi le processus d'hypermutations somatiques, les cellules tumorales restent bloquées avant la commutation isotypique¹⁷.

Le phénotype des cellules tumorales suggère que le clone est issu d'une cellule B post centre germinatif, hypothèse soutenue par les résultats de l'analyse de la nature et de la distribution des mutations somatiques des régions variables des chaînes lourdes et légères⁷⁷.

La MW pourrait ainsi avoir pour origine une cellule mémoire IgM+ et/ou IgM+IgD+ qui présenterait un déficit dans le processus d'initiation du switch isotypique⁷⁸, qui mature en cellules B sécrétant une IgM^{79,80}, en effet ; l'absence dans les cellules de MW d'immunoglobuline (Ig) G ni A, traduisant l'absence d'initiation du switch isotypique¹⁶.

Enfin, L'étude du transcriptome des cellules tumorales montre que ces cellules ont un transcriptome plus proche des lymphocytes B matures que des plasmocytes⁸¹.

L'anomalie principale dans l'expression de gènes impliqués dans la différenciation terminale des lymphocytes B en plasmocytes, est en particulier celle de XBP1-ERN1 a été récemment décrite⁸².

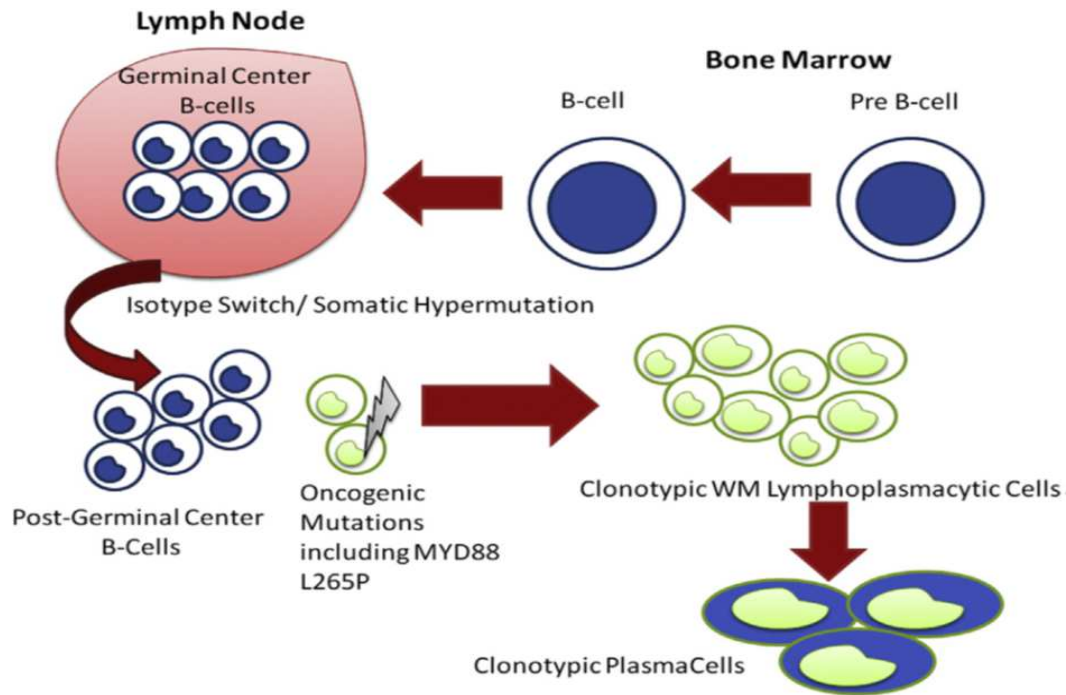


Figure 10- Derivation of clonal populations in Waldenström macroglobulinaemia (WM). WM is derived from a mature post-germinal centre B-cell arrested after somatic hypermutation but prior to isotype switching. This comprises the major lymphoplasmacytic compartment in the bone marrow. Monotypic plasma cells represent non-dividing terminal differentiated mature effector B-cells and generally represent 5–10% of bone marrow cellularity¹⁵.

V-ACTIVATION DES VOIES DE SIGNALISATION

Les études de protéomique ont confirmé, dans une certaine mesure, la dérégulation de nombreuses voies de signalisation intracellulaire, telles que les voies Ras/MAPK, PI3K/Akt/mTOR, PKC, NFκB et ont mis en évidence une dérégulation de l'expression de protéines de la famille Rho/rac/cdc42 (très impliquées dans le homing et la migration)²³.

Plusieurs études ont affirmé l'activation de la voie Akt avec une augmentation de l'expression des protéines de la voie PI3K. Cette activation confère à la cellule un avantage de prolifération, en la maintenant en cycle et en inhibant l'apoptose¹⁹. Il existe également une diminution d'expression de PTEN qui régule négativement cette voie¹⁷.

De différentes cyclines (impliquées dans la régulation du cycle cellulaire) et d'histones désacétylases (impliquées dans la régulation de l'accessibilité de facteurs de transcription dans le nucléosome lors du processus de transcription)⁸³.

Plus récemment, l'analyse des profils d'expression des micro-ARN (miARN appartenant à la famille des ARN non codant dont un des rôles est de réguler l'expression de gènes en agissant au stade post-transcriptionnel) a également identifié une signature des MW qui se caractérise par une dérégulation de l'expression de Plusieurs miRNAs (155, 206, 9)⁸⁴.

MiRNA 155 joue un rôle oncogénique dans les lymphoproliférations B et dans la MW en régulant la prolifération, la croissance et la survie des cellules⁸⁵.

VI-MICROENVIRONNEMENT ET CYTOKINES :

Plusieurs études ont montré des anomalies de régulation ou d'expression des différents acteurs du microenvironnement médullaire dans la MW¹⁶.

Par ailleurs, il été aussi montré que l'angiogenèse médullaire dans la MW était modifiée avec une augmentation de la densité vasculaire⁸⁶.

L'expression de récepteurs de chémokines telle que le CXCR4, (qui est un récepteur couplé aux protéines G qui participe aux processus de migration cellulaire et d'activation de différentes cascades de signalisation parmi lesquelles figurent RAS, Akt et NFkB)⁸⁷. Et de molécules d'adhésion au niveau médullaire (comme VLA4/CD49d)⁸⁸.

Certains travaux sont très préliminaires et n'ont pas encore trouvé leur place dans le schéma global de compréhension de la physiopathologie de la MW. Il a été montré un dialogue entre les mastocytes et les cellules tumorales dans la MW, via la voie du CD40/CD40L⁸⁹, en effet l'augmentation du nombre des mastocytes en association avec les cellules tumorales est devenue un outil diagnostique cytopathologique dans le diagnostic de cette affection, En dehors de leur rôle bien connu dans l'hypersensibilité immédiate et retardée et dans la réponse parasitaire et bactérienne, les mastocytes dans certaines conditions expriment le CD40 ligand (CD40L) et induisent la prolifération des lymphocytes B et la sécrétion d'immunoglobulines⁹⁰.

Il a été démontré dans la MW que les mastocytes qui infiltrent les agrégats tumoraux médullaires ou se disposent en couronne à leur pourtour expriment constitutivement le

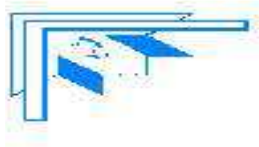
CD40L et supportent la croissance tumorale, au moins pour une part, via le couple CD40L-CD40⁹¹.

De plus, les cellules de MW produisent du CD27 soluble (sCD27) et induisent l'expression du CD40L sur les mastocytes des patients avec une MW et sur les lignées de mastocytes, suggérant une intrication avec le microenvironnement⁹².

On retrouve aussi une expression de B-LyS (B-lymphocyte stimulator protein), régulatrice de la différenciation B et de la sécrétion des immunoglobulines et de ses récepteurs (BCMA, TACI et BAFFR) à la fois sur les cellules tumorales et sur les mastocytes. B-LyS stimule la production d'immunoglobuline et la croissance du clone tumoral⁹³.

L'action de certaines cytokines a été évaluée dans la MW. Le clone B peut se différencier en plasmocytes in vitro, de façon dépendante de l'IL6 dans les IgM monoclonales de signification indéterminée et indépendamment de l'IL6 dans la MW. Ainsi, la différenciation et la survie du clone tumoral peuvent être liées à des altérations intrinsèques de la cellule tumorale mais également à des facteurs extrinsèques comme l'expression de molécules appartenant à la famille des tumor necrosis factor (TNF) récepteurs sur les cellules du microenvironnement notamment les mastocytes¹⁷.

Enfin, une élévation des taux sériques de HLA-I soluble dans la MW, marqueurs à fonction immunomodulatrice, a été rapportée dans la MW⁹⁴.



PARTIE 3:

DIAGNOSTIQUE DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM



I-LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

L'âge moyen des patients au diagnostic est compris entre 63 et 68 ans, et 55% à 70% sont des hommes^{95 96}. Une estimation exacte de la prévalence de la MW est difficile, car les critères diagnostiques sont longtemps restés mal définis, et également en raison de l'existence de formes asymptomatiques⁹⁷. La MW est une maladie hétérogène et les symptômes à l'origine de la découverte de la maladie sont très variés^{98 99}.

Les patients sont fréquemment diagnostiqués avec une forme asymptomatique en lien avec la réalisation d'une EPS en routine ou dans le bilan d'une vitesse de sédimentation élevée¹⁰⁰.

De nombreux patients présentent des signes non spécifiques, le plus fréquemment une asthénie. La présence de signes d'évolutivité, tels que sueurs nocturnes, fièvre ou fébricule vespérale, amaigrissement supérieur à 10% de poids du corps est rare¹⁰⁰.

Les autres signes peuvent être soit une conséquence de l'infiltration tumorale, notamment médullaire, soit une manifestation de l'immunoglobuline monoclonale IgM, les deux mécanismes pouvant coexister⁹⁵¹⁰¹ ([Tableau IV](#)).

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

Tableau IV- Manifestations cliniques observées au cours de la maladie de Waldenström ⁹⁵
101

1-Manifestations liées à l'infiltration tumorale :

L'infiltration médullaire tumorale est fréquemment responsable de cytopénies, le plus souvent une anémie, parfois plus rarement une leuconéutropénie, thrombopénie ou d'une pancytopenie^{97 100}.

L'anémie, d'intensité modérée ou sévère, constitue l'indication de traitement la plus fréquente. Son origine peut être liée à une insuffisance médullaire mais aussi être expliquée, d'une part, par l'hémodilution en cas de taux élevé d'IgM et par l'hyperviscosité, d'autre part, qui entraîne une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine¹⁰².

Dans environ 20% des cas la thrombopénie est liée principalement à l'insuffisance médullaire¹⁰⁰.

L'existence d'une lymphocytose sanguine est rarement décrite (inférieure à 15% des patients)¹⁰⁰.

Environ vingt pour cent des patients ont un syndrome tumoral avec des adénopathies et/ou une splénomégalie⁹⁷¹⁰³.

L'atteinte des organes est rare, observée chez environ 5 % des patients (poumon, peau, rein, tube digestif, système nerveux central)¹⁰³.

a-Les atteintes pulmonaires :

Les atteintes pulmonaires de la maladie de Waldenström sont rares. Elles peuvent être isolées¹⁰⁴ ou associées à une infiltration médullaire^{105 106}, des adénopathies médiastinales¹⁰⁵, ou à d'autres atteintes notamment ganglionnaires, hépatospléniques, digestives ou rénales^{105 107}.

Leur présentation clinique et radiologique est variée et peu spécifique. Ainsi, des atteintes pulmonaires de la maladie de Waldenström ont été décrites sous forme de masses, Uniques¹⁰⁸ ou plus souvent multiples, d'opacités nodulaires ou micronodulaires, d'opacités réticulaires bilatérales, d'épanchement pleural unilatéral, d'infiltrat endobronchique, de masse endotrachéale, d'atélectasie ou encore de syndrome interstitiel avec infiltrats réticulonodulaires¹⁰⁹.

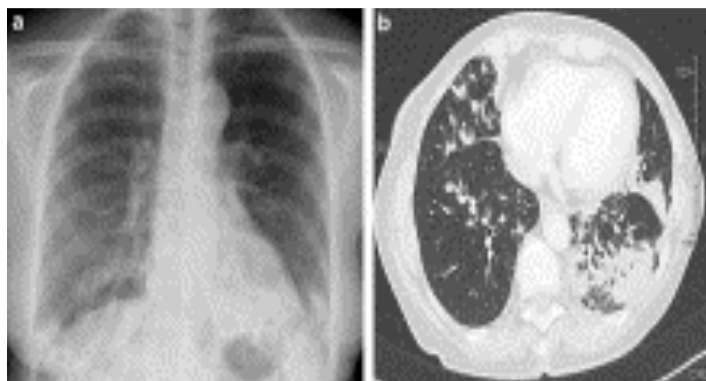


Figure 11- Cliché thoracique (A) et scanner thoracique (B) lors de la prise en charge initiale. Plusieurs opacités parenchymateuses des deux bases et du lobe moyen¹⁰⁹.

Les proliférations lymphoïdes clonales pulmonaires peuvent correspondre à des lymphomes pulmonaires primitifs, à une localisation secondaire d'un lymphome connu ou à un envahissement par contiguïté à partir d'un lymphome ganglionnaire médiastinal¹¹⁰.

Parmi les lymphomes pulmonaires primitifs, les lymphomes du MALT sont les plus fréquents. Il s'agit de lymphomes d'évolution lente, s'exprimant souvent par des opacités alvéolaires, mais dont l'expression radiologique peut être variée¹⁰⁹. Ils peuvent de manière inconstante s'accompagner d'une IgM monoclonale sérique, rendant difficile le diagnostic différentiel avec la maladie de Waldenström¹⁰⁹.

En dehors de l'atteinte tumorale, les autres manifestations respiratoires de la maladie de Waldenström sont l'œdème pulmonaire lié à un syndrome d'hyperviscosité ou à une amylose cardiaque, une hémorragie intra-alvéolaire secondaire à une cryoglobulinémie¹¹¹, une amylose pulmonaire¹¹², ou une maladie des dépôts immunoglobuliniques non amyloïdes¹¹³. Cette dernière peut se présenter sous forme de nodules, de kystes pulmonaires ou de bronchectasies¹¹².

Enfin, la maladie de Waldenström prédispose aux infections bronchopulmonaires, en particulier pneumococciques, même chez des patients préalablement vaccinés. Les prélèvements infectieux et l'antibiothérapie d'épreuve sont essentiels devant l'apparition d'opacités pulmonaires chez des patients souffrant de maladie de Waldenström¹⁰⁹.

b-L'atteinte du SNC :

L'atteinte du SNC est exceptionnelle (Bing–Neel syndrome) et est liée à une infiltration lymphoplasmocytaire du SNC, soit avec une infiltration diffuse, soit sous forme tumorale. Elle est associée à des manifestations neurologiques avec confusion, désorientation temporo-spatiale ou atteinte motrice. La présence d'une urticaire, associée à des douleurs osseuses et des signes généraux, constitue le syndrome de Schnitzler et serait lié à un profil cytokinique particulier^{79 103}.

2-Manifestations liées aux propriétés physico-chimiques de l'IgM :

a-Syndrome d'hyperviscosité

La taille importante et la concentration élevée de l'IgM monoclonale entraînent une augmentation des résistances vasculaires et de la viscosité sanguine. Le syndrome d'hyperviscosité est une manifestation classique de la maladie de Waldenström, mais seuls 15% des patients présentent ce syndrome au diagnostic, Rarement observé avec un taux d'IgM inférieur à 30 g/l. cependant certains patients pouvant être asymptomatiques avec des taux > 50 g/l¹⁰⁰.

L'IgM est pentamérique et contient des carbohydrates qui peuvent fixer des molécules d'eau, augmentant ainsi la pression osmotique, la résistance au flux sanguin et diminuant la circulation du sang dans la microcirculation. L'IgM peut interagir avec les globules rouges en augmentant la viscosité et diminuant leur déformabilité avec la formation de rouleaux. L'existence d'une cryoglobuline augmente la viscosité sanguine et l'aggrégation des érythrocytes. L'augmentation de la viscosité est responsable d'une diminution de la sécrétion d'érythropoïétine et de l'anémie fréquemment observée chez ces patients¹¹⁴.

Ainsi des signes d'hyperviscosité peuvent apparaître avec céphalées, des troubles visuels, des épistaxis, des hémorragies rétinienne, des hémorragies muqueuses et des ecchymoses. Parfois il engendre une véritable hémorragie viscérale comme une hématomélie ou un méléna, une hémorragie méningée ou un accident vasculaire cérébral hémorragique¹⁰⁰.

D'autres signes, cardiaques sont possibles, en effet : Une défaillance cardiaque peut survenir, en raison de l'expansion du volume plasmatique, par augmentation de la pression oncotique^{100 115}.

Des signes neurologiques focaux(Le syndrome de Bing-Neel) peuvent apparaître tels des céphalées, des vertiges, une hypoacousie, une ataxie, un nystagmus ou une diplopie et au maximum des troubles de la conscience avec somnolence ou coma^{116 117}.

Sur le plan ophtalmologique, l'examen du fond d'œil peut révéler des dilatations veineuses, des hémorragies rétinienne et des exsudats cotonneux^{115 118}. Ou dans certains cas l'occlusion d'un vaisseau central rétinien¹¹⁹.

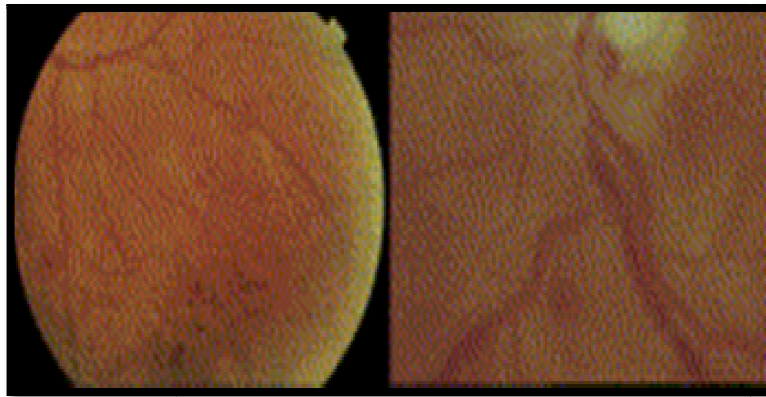


Figure 12- Rétinophotographies à gauche, œdème papillaire majeur diffus, blanc, sans hémorragie, et à droite, œdème papillaire apparu secondairement prédominant en nasal¹²⁰.

Les transfusions de concentrés érythrocytaires doivent être limitées en cas de taux d'IgM élevé ou de syndrome d'hyperviscosité. L'hyperviscosité est également responsable d'une maladie de Willebrand acquise, en clivant les multimères du facteur Willebrand¹²¹.

b-Cryoglobuline de type I

L'activité cryoglobulinémique de type I ou hémagglutinine froide de l'IgM entraîne des lésions ulcérées, voire nécrotiques, maculeuses ou papuleuses, des extrémités et des régions plus exposées au froid comme le nez, les oreilles ou les doigts de pieds, une cyanose distale, un phénomène de Raynaud ou un livedo reticularis, On peut également observer un syndrome

anémique plus ou moins prononcé lorsque l'IgM provoque une anémie hémolytique auto-immune par activité hémagglutinine froide¹²².

Ces lésions cutanées sont retrouvées aux chutes de température extérieure favorisant la précipitation intravasculaire de l'IgM cryoglobuline provoquant l'occlusion des petits vaisseaux¹²¹.

Chez vingt pour cent des patients, l'IgM peut précipiter au froid, avec une cryoglobulinémie de type I. Cependant 5 % seulement des patients sont symptomatiques¹²³.

c-Interaction protéine/protéine

Une interaction protéine/protéine peut être observée, principalement avec les facteurs de la coagulation (II, VIII, Willebrand) ou avec les plaquettes, responsable de syndrome hémorragique avec allongement du temps de saignement, des thrombopathies et des anomalies de la coagulation, de type hémophilie ou maladie de Willebrand acquise ou des défauts de la fibrinoformation. Les modifications du facteur Willebrand sont liées à l'hyperviscosité et représente un facteur pronostique¹²⁴.

L'évaluation chez 72 patients MW a montré une baisse du facteur vW dans le sang induit par la MW (le facteur vW est nécessaire à la coagulation). On a examiné les mécanismes physiopathologiques sous-jacents et surtout la possibilité d'être un bon indicateur sur l'évolution de la maladie¹²⁴. 59% des patients ont un excès de facteur vW et un pronostic moins favorable. En effet il y a une relation linéaire entre le facteur vW, le pic IgM et l'hyperviscosité. Il a été observé que plus le facteur vW est élevé, plus la densité des microvaisseaux dans la moelle est importante et plus le facteur de croissance des vaisseaux est augmenté. L'hypothèse est que le facteur vW est alors devenu insensible à la protéine ADAMTS 13 qui le régule en le clivant. 14% des patients présentent un déficit en facteur vW. L'hypothèse est que les forces de cisaillement augmentent dans le contexte d'hyperviscosité et lèsent le facteur vW, d'où un risque hémorragique¹²⁵.

d-Dépôts tissulaires

Les dépôts tissulaires peuvent être cutanés, articulaires, rénaux ou digestifs¹²⁶.

i-L'atteinte cutanée :

Les atteintes cutanées de la MW sont le plus souvent secondaires à une infiltration lymphoplasmocytaire dont la localisation préférentielle est le tronc et la tête¹²⁷. Elles peuvent aussi être liées à l'hyperviscosité (purpura, saignement muqueux), aux cryoglobulines (urticaire, livedo) ou aux dépôts d'immunoglobulines (papules de stockage)¹²⁸. L'atteinte pleurale sans atteinte parenchymateuse, le plus souvent unilatérale, n'est que rarement décrite¹²⁹.



Figure 13- L'infiltration lymphoplasmocytaire cutanée au cours de MW¹³⁰

La macroglobulinemia cutis ; fut initialement décrite par Tichenor et al, en 1978¹³¹. Elle est constituée de lésions papulonodulaires translucides des faces d'extension des membres correspondant à des dépôts cutanés d'IgM dans les papilles dermiques et autour des follicules pileux, confirmés par l'immunofluorescence directe cutanée¹³².

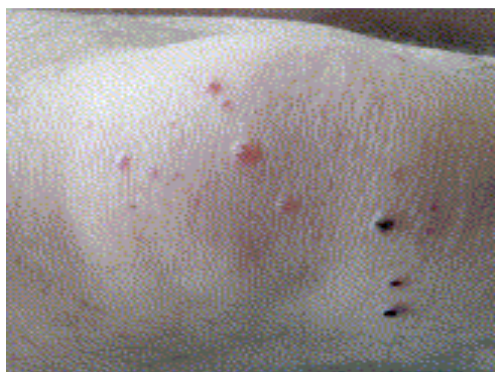


Figure 14- Aspect macroscopique des lésions cutanées par dépôt d'IgM de macroglobulinemia cutis¹³².

ii-L'atteinte articulaire

Responsable dans 80% des cas d'une polyarthrite bilatérale et symétrique, prédominant aux épaules et aux poignets, voire aux genoux ou aux métacarpophalangiennes. Un gonflement articulaire peut être noté, sans signe inflammatoire local. Il existe un dépôt d'IgM, le plus souvent synovial, mais aussi dans les tissus péri-articulaires¹²⁹.



Figure 15- Une masse de tissu mou sur l'épaule droite¹³³

Le dépôt amyloïde AL à chaînes légères de l'IgM à l'épaule donne le gonflement articulaire du signe classique de l'épaulette¹³⁴. Ces chaînes sont déposées sous forme d'une substance amorphe extracellulaire rouge Congo positive. Cela est observé chez 2 % des patients ayant une IgM monoclonale et parmi ces patients 21 % avaient une MW. Il s'agit en majorité d'IgM avec chaîne légère lambda (70 %) ¹³⁵.

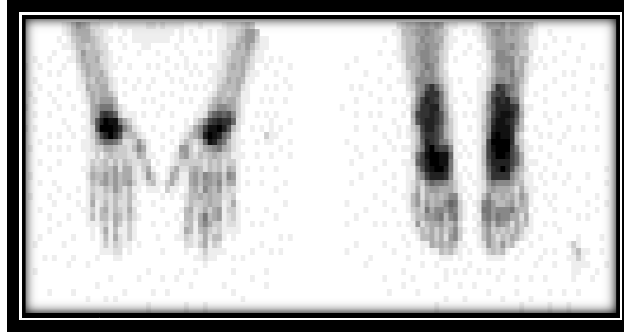


Figure 16- Hyperfixation des deux carpes et des deux tarse à la scintigraphie osseuse¹³⁶.

Une série française de 72 patients rapporte une atteinte plus fréquente amyloïde au niveau des adénopathies (31 %) ou du poumon (17 %) 86.

iii-L'atteinte rénale

La néphropathie tubulaire par précipitation des IgM ou glomérulaire par dépôt amyloïde peut être à l'origine d'une insuffisance rénale se traduisant cliniquement par un syndrome néphrotique ou à l'extrême par une hypertension artérielle quand le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 25ml/minute. Le dépôt intra-capillaire d'IgM est un des mécanismes aboutissant à l'insuffisance rénale¹³⁷.

iv-L'atteinte digestive

Le dépôt amyloïde d'IgM au sein de la muqueuse digestive peut être responsable d'une diarrhée chronique de type exsudative ou par malabsorption¹³⁸.

3-Manifestations liées aux propriétés antigéniques de l'IgM

a-Activité dirigée contre les déterminants antigéniques du nerf périphérique :

L'IgM monoclonale peut reconnaître des déterminants antigéniques des nerfs périphériques, des autres Ig et des globules rouges¹³⁹.

Les deux tiers ont une activité de l'IgM dirigée contre des antigènes du nerf, incluant la glycoprotéine associée à la myéline (myelin-associated glycoprotein [MAG] : 50 % des patients), anti sulfatide, anti chondroïtine sulfate C, anti protéines du cytosquelette

(vimentine, tubuline) et anti gangliosides : GM1 ± GD1b, GQ1b, GD1 chez environ 20 % Des patients¹⁴⁰.

La neuropathie périphérique se manifester par une atteinte des nerfs crâniens, une mono- ou multinévrite, ou une polyneuropathie symétrique, témoignant de mécanismes physiopathogéniques complexes¹⁴¹. La majorité des patients a une neuropathie chronique progressive, symétrique, distale.

La neuropathie anti-MAG est la plus fréquente. Cette neuropathie est chronique, progressive, ataxiante, démyélinisante et avec, à l'électromyogramme [EMG], un tracé caractéristique avec augmentation des vitesses de latence distale. Sa Progression est le plus souvent lente, avec une atteinte initialement sensitive (paresthésies, crampes, douleurs), atteinte de la sensibilité profonde (ataxie), puis plus tardivement motrice. Le traitement est nécessaire si la neuropathie est invalidante et repose sur celui de l'hémopathie⁷⁹.

La neuropathie avec anti-GM1 est une neuropathie multifocale motrice avec présence de bloc de conduction. Le traitement repose sur la perfusion d'Ig⁷⁹.

Chez trente pour cent des patients avec une neuropathie périphérique, aucune activité de l'IgM avec les antigènes connus ne peut être mise en évidence¹⁴².

Chez 30 % des patients avec une neuropathie périphérique, aucune activité de l'IgM avec les antigènes connus ne peut être mise en évidence. Il faut rechercher une autre cause de neuropathie (dépôts endoneuraux d'IgM, cryoglobuline, amylose, infiltration tumorale, etc.)¹⁴³.

Récemment a été décrit un syndrome désigné par l'acronyme CANOMAD (Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M protein, Agglutination and Disialosyl antibodies), qui comporte une NP ataxiante chronique associée à des AC anti-gangliosides disialylés¹⁴⁴. Ces NP chroniques associées à une IgM monoclonale, le CANOMAD en particulier, ont initialement, une nette prédominance sensitive. Lorsqu'il est complet, ce syndrome comporte en règle des troubles oculomoteurs et/ou une atteinte des derniers nerfs crâniens¹⁴⁵.

L'IgM mono- clonale peut également avoir une activité anti-membrane basale glomérulaire, à l'origine de la survenue de glomérulonéphrites. Une atteinte systémique

incluant une fièvre, des lésions d'urticaire et des arthralgies, associée à une gammapathie monoclonale IgM constituent le syndrome de Schnitzler¹⁴⁶.

b-Cryoglobuline de type II

Une activité de l'IgM contre les IgG polyclonales est responsable d'une cryoglobuline de type II avec activité facteur rhumatoïde. Ces immuns complexes sont responsables d'une vascularite affectant les petits vaisseaux (rein, peau, nerfs périphériques). Une hépatite C doit être systématiquement recherchée⁷⁹.

c-Activité agglutinines froides

L'IgM peut également reconnaître des antigènes associés aux globules rouges (I, i) à des températures inférieures à 37° et être responsable d'une anémie hémolytique type agglutinines froides. Cela est observé chez moins de 10 % des patients ayant un taux d'agglutinines froides > 1/1 000e. L'hémolyse est le plus souvent extravasculaire surtout dans le système réticuloendothélial hépatique, expliquant l'inefficacité de la splénectomie¹⁴⁷. Le test de Coombs direct est positif de type complément. L'agglutination des globules rouges dans la circulation périphérique est responsable d'un syndrome de Raynaud, d'acrocyanose et de livédo. Rarement, l'IgM peut reconnaître des déterminants antigéniques du glomérule, de la peau ou de la rétine, et être associée à une glomérulonéphrite, un pemphigus et une rétinite⁷⁹.

II-DIAGNOSTIQUE BIOLOGIQUE¹⁴⁸ :

Les critères diagnostiques définis lors du deuxième Workshop sur la MW sont les suivants¹⁴⁹ :

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

Le Deuxième workshop international sur la MW a redéfini ces différentes entités ([Tableau 5](#)).

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

IgM : immunoglobulines M ; MW : maladie de Waldenström.

^a Chez certains patients, l'infiltration médullaire peut être authentifiée par des techniques plus sensibles comme la cytométrie de flux ou la polymérase chain reaction (PCR) en l'absence d'infiltration morphologique de la moelle.

Tableau V-Critères diagnostiques pour classer les gammopathies monoclonales IgM bénignes et la MW¹⁵⁰

1-Bilan hématologique

a-Hémogramme

Anémie :

L'hémogramme retrouve dans 60 % des cas une hémoglobine inférieure à 120G/l. L'anémie est le plus souvent normochrome, normocytaire. Elle peut être liée à une hémodilution, et est d'autant plus fréquente que le taux d'IgM est supérieur à 30 g/l⁷⁹.

L'autre Mécanisme expliquant l'anémie est l'infiltration médullaire et la sécrétion de cytokine qui bloque l'érythropoïèse, expliquant la bonne réponse de l'anémie à l'érythropoïétine comme chez les patients atteints de myélome. L'anémie, si elle est régénérative, peut être liée à une hémolyse et doit faire pratiquer un Coombs érythrocytaire⁷⁹.

Leucocytose :

Dans la majorité des cas, la formule leucocytaire est normale mais une population clonale circulante peut être détectée en immunophénotypage⁷⁹.

Une neutropénie n'est observée que chez 3 % des patients au diagnostic⁷⁹.

Une hyperlymphocytose peut être observée, mais les leucocytes dépassent rarement 15 000/mm³⁷⁹.

Thrombopénie modérée :

La thrombopénie inférieure à 100×10^9 est exceptionnelle au diagnostic (16 % des patients)⁷⁹.

b-Viscosité du sérum

En raison de sa grande taille (environ 1 000 000 Da), la plupart des molécules d'IgM sont retenues dans le compartiment intravasculaire et peuvent exercer un effet indésirable sur la viscosité du sérum. Par conséquent, la viscosité sérique doit être mesurée si le patient présente des signes ou des symptômes de syndrome d'hyperviscosité. La fundoscopie demeure un excellent indicateur de l'hyperviscosité cliniquement pertinente. Parmi les premiers signes cliniques d'hyperviscosité, l'apparition d'hémorragies de points et de taches périphériques et moyennes dans la rétine, qui sont mieux appréciées avec l'ophtalmoscopie indirecte et la dépression sclérale. Dans les cas plus graves d'hyperviscosité, de points, de taches et de flammes. Hémorragiques formés peuvent apparaître dans la zone maculaire avec des veines

nettement dilatées et tortueuses avec des constrictions focales résultant de la saucisse veineuse, ainsi que papilledema¹⁵¹.

c-Anomalies de l'hémostase :

L'hémostase retrouve souvent un allongement du temps de thrombine ou l'existence d'une thrombopathie témoignant d'une interaction de l'IgM avec les facteurs de la coagulation circulants (fibrinogène, facteur VIII, facteur de von Willebrand, facteur V, etc.)⁷⁹.

d-Myélogramme et biopsie ostéo médullaire (bom)

Une BOM est recommandée pour poser le diagnostic de MW et permet une meilleure quantification de l'infiltration médullaire qui est classiquement de type intratrabéculaire (diffuse, interstitielle ou nodulaire). En revanche, un profil paratrabéculaire est rare dans la MW. Une myélofibrose de type réticulinique peut être mise en évidence dans certains cas¹⁰⁰.

La présence de mastocytes est observée dans un quart des cas. Chez de nombreux patients la BOM n'est pas faite (âge, au refus du patient, absence de traitement envisagé)¹⁰⁰.

Pour ces patients, la réalisation du myélogramme couplé à un immunophénotypage constitue une étape importante dans la démarche diagnostic de la MW. La richesse de la moelle osseuse peut être normale ou diminuée, avec une infiltration par un clone lymphoplasmocytaire constitué de lymphocytes, de lymphoplasmocytes à différenciation plasmocytaires ou plasmacytoïdes et de plasmocytes caractérise la MW¹⁰⁰.

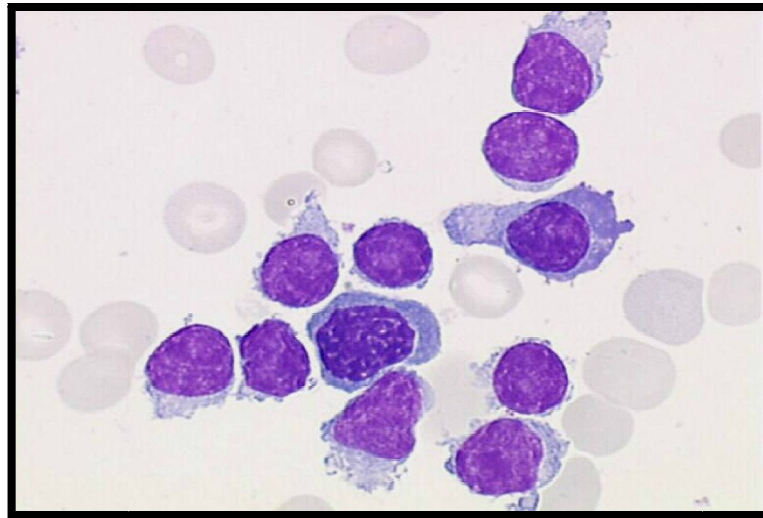


Figure 17 t observées (petites ou volumineuses) dans les cellules lymphoplasmocytaires = cellules de Mott (« grape cells » Parfois on observe des inclusions intranucléaires volumineuses et translucides, les corps de Dutcher)¹³³.

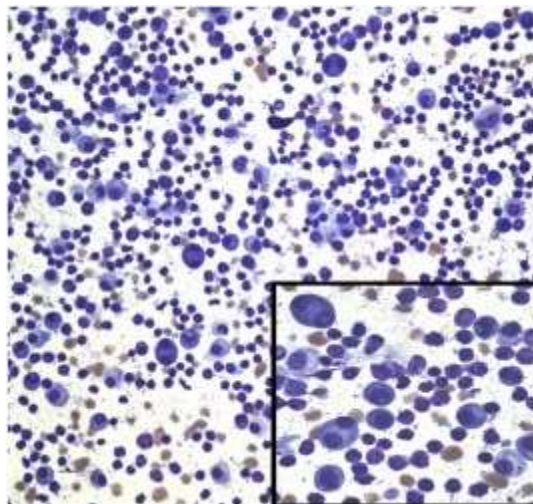


Figure 18- Le frottis de moelle osseuse a montré de nombreuses cellules lymphoplasmocytaires¹³³.

e-Immunophénotype des cellules lymphoïdes

L'immunophénotypage des cellules de MW en cytométrie en flux ou en immunohistochimie sur la BOM caractérise la nature lymphoïde B et la clonalité des cellules tumorales (Tableau 6)^{152, 153}. Une expression modérée à forte des Ig de surface est observée, ainsi que des marqueurs pan-B. Le score de Matutes est dans la majorité des cas inférieur à 3. Les marqueurs CD5, CD23 et le CD10 sont rarement exprimés¹⁰⁰.

Une hétérogénéité intraclonale immunophénotypique a été rapportée dans la MW. Dans environ un tiers à deux tiers des cas, le CD38 est faiblement exprimé par les cellules B dans le MW. Le composant plasmocytaire du clone peut présenter un phénotype aberrant (CD38+, CD19+, CD56-, CD45+ et parfois CD20+). À la BOM, une immunomarquage de la tryptase peut confirmer la présence de mastocytes qui présentent un immunophénotype normal¹⁰⁰.

	Protéines	%	Remarques
Clonalité	IgM surface +++ Chaîne légère Ig	100	Niveau d'expression élevé kappa>lambda
Phénotype B	CD19/CD20	100	
	CD22	100	De faible intensité
	CD79	100	
	FMC7	>85	
	CD5/CD19	10 à 27	De faible intensité
	CD23	14 à 33	De faible intensité
	CD10	<10	
Plasmocytaires	CD38	0 à 60	Variabilité importante selon les études
	CD138	<10	
Lymphocytes	CD27	42	
mémoires	CD25	90 à 100	Expression homogène
Autres	CD103	0	Constamment négatif
	CD43	<20	Faible niveau d'expression
	CD11c	0 à 31	Faible niveau d'expression
	CD52	100	Constamment positif

Tableau VI-Profil immunophénotypique dans la maladie de Waldenström¹⁰⁰.

2-Bilan Immunochimique

a-Vitesse de sédimentation :

En raison de l'Ig monoclonale, la vitesse de sédimentation est accélérée et ne peut être utilisée pour rechercher un syndrome inflammatoire. A contrario, une vitesse de sédimentation élevée doit faire systématiquement pratiquer une électrophorèse des protides⁷⁹.

b-Protéines sériques et urinaires :

L'étude de protéinurie des 24 Heures avec électrophorèse et immunoélectrophorèse des urines met en évidence des chaînes légères monoclonales chez 60 % Des patients mais à des taux le plus souvent inférieur à 1 g/24 h⁷⁹.

c-Dosage des IgM

Le taux d'IgM n'est pas un critère diagnostique mais un taux élevé est le plus souvent associé à une MW. Il est supérieur à 30 g/l au diagnostic chez un tiers des patients⁷⁹.

Le Taux d'IgM doit être impérativement mesuré sur l'électrophorèse, l'immunofixation n'étant utile que pour caractériser le type de chaîne lourde et de chaîne légère. Il n'est pas exceptionnel que l'étude immunochimique décèle une seconde Ig monoclonale (environ 5 % des cas)⁷⁹.

La mesure de la bêta-2 microglobuline au diagnostic est un facteur pronostique important et est élevée chez 50 % des patients. Le dosage des chaînes légères libres circulantes a un impact pronostique sur le temps de progression vers un traitement et est une aide pour apprécier la réponse et la progression¹⁵⁴.

L'existence d'une cryoglobuline ou d'agglutinines froides peut modifier la quantification de l'IgM ; elles doivent donc être recherchées au diagnostic.

L'existence d'une IgM monoclonale n'est pas synonyme de MW car une IgM monoclonale peut être observée dans de nombreux syndromes lymphoprolifératifs B (leucémie lymphoïde chronique [LLC], lymphomes de la zone marginale) et dans les gammopathies IgM de signification indéterminée (monoclonal Gammopathy of undetermined significance [MGUS]). Cependant, les patients ayant une gammopathie monoclonale bénigne IgM ont un risque multiplié par 46 de développer une MW, surtout s'il existe une délétion du

chromosome 6q. En fait beaucoup de patients avec une IgM asymptomatique ont un infiltrat monoclonal B qui permet de mettre en évidence une MW débutante¹⁰⁰.

3-Bilan génétique :

a-Anomalies chromosomiques: cytogénétique conventionnelle et hybridation in situ fluorescente (FISH)

Une anomalie cytogénétique est détectée chez environ 40% à 50% des malades¹⁵⁵, mais aucune anomalie spécifique de cette maladie n'a pu être identifiée jusqu'à présent (Tableau 7). Le développement des techniques de FISH a favorisé l'amélioration de la caractérisation cytogénétique des MW. En effet, le faible index mitotique des cellules tumorales entraîne des taux d'échecs élevés en cytogénétique conventionnelle en l'absence de protocole de stimulation¹⁰⁰.

Anomalies	Technique	Fréquences (%)
Anomalies clonales	CC	35à 58
Délétion 6q	CC / FISH	20à 60
Monosomie 6	FISH	1
Trisomie 4 partielle et totale	CC / FISH	12à 20
Délétion 13q14	CC / FISH	2à 16
Délétion 11q23 (ATM)	FISH	8
Délétion 17p (P53)	CC / FISH	7à 15
Translocation / Réarrangement en 14q32 / IgH	CC / FISH	0à 5
Trisomie 12	CC / FISH	0à 10
Trisomie 5; 18; 3q; 14	CC / FISH	0à 10
Monosomie 7	CC / FISH	0

Tableau VII-Anomalies cytogénétiques dans la maladie de Waldenström¹⁰⁰.

La fréquence de certaines anomalies telles que la délétion du bras long du chromosome 6 en q21-25 (del6q) et la trisomie 4 est plus élevée dans la MW que dans les autres hémopathies lymphoïdes B chroniques¹⁵⁶.

La délétion du bras long du chromosome 6 est en fréquence partielle, c'est-à-dire monoallélique, (les monosomies du chromosome 6 sont rares) et varie de 21 à 63% des cas en FISH¹⁵⁷. La valeur pronostique de la délétion 6q n'est pas confirmée¹⁵⁸.

BLIMP1 est un gène suppresseur de tumeur localisé en 6q21 qui participe à la différenciation plasmocytaire, dont la dérégulation n'a pas été démontrée chez les patients porteurs d'une del6q21. La trisomie 4, totale ou plus rarement partielle, est une anomalie numérique de description récente dont l'incidence varie entre 12 et 20% des cas de MW et dont la valeur pronostique clinique de la trisomie 4 reste aussi à définir¹⁵⁹. Cette anomalie n'est pas associée à une dérégulation du gène c-Kit localisé en 4q12. Les délétions en 11q, 13q et 17p et la trisomie 12 retrouvées dans la LLC sont observées chez moins de 15% des MW¹⁶⁰.

Les réarrangements en 14q32, locus des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines, retrouvés dans de nombreux lymphomes de phénotype B sont rares dans la MW¹⁶¹. Initialement, il a été rapporté une fréquence élevée de t(9;14) impliquant le gène PAX5, qui participe également à la différenciation plasmocytaire, dans les lymphomes lymphoplasmocytaires, fréquence que les études plus récentes n'ont pas confirmé. Les caryotypes complexes sont observés chez près de 30% des MW¹⁶².

4-Autres :

a-L'IRM cérébrale :

L'IRM cérébrale peut retrouver des hypersignaux en séquences FLAIR ou sur les séquences de diffusion de la substance blanche ainsi que des prises de contraste anormales, témoignant d'une infiltration tumorale du système nerveux central¹⁶³.

L'existence d'hypersignaux intracérébraux pour notre patient peut nous amener à nous poser la question de leur valeur pathologique dans ce cadre de syndrome de Bing-Neel chez ce patient qui n'avait aucun antécédent cardiovasculaire ou encore migraineux. Les atteintes visuelles sont exceptionnellement décrites au cours du syndrome de Bing-Neel¹⁶⁴.

Ainsi, le diagnostic positif d'une neuropathie optique s'intégrant dans un syndrome de Bing-Neel impose de réaliser un diagnostic différentiel avec la recherche des autres étiologies : Inflammatoires - infectieuses - vasculaires - toxiques - métaboliques - carencielles - infiltratives ou tumorales¹⁶⁵.

b-Maladie de Waldenström pulmonaire

Le diagnostic de maladie de Waldenström pulmonaire repose donc sur la présence d'une IgM Monoclonale plasmatique associée à un infiltrat lymphoplasmocytaire sur des prélèvements pleuropulmonaires (biopsies, Lavage broncho-alvéolaire ou liquide pleural) de morphologie ou de phénotype compatibles avec une maladie de Waldenström¹⁰⁹.

Une atteinte parenchymateuse ou pleurale ne régressant pas sous antibiotiques doit donc faire pratiquer une électrophorèse des protéines sériques avec immunofixation et faire envisager un immunophénotypage du LBA ou du liquide pleural. En cas de négativité, un prélèvement anatomo-pathologique par biopsies bronchiques ou transbronchiques est requis, avant d'envisager une biopsie pulmonaire¹⁰⁹.

L'électrophorèse des protéines d'un épanchement pleural peut être utile. Souvent, une infiltration médullaire est associée à l'atteinte pulmonaire, comme dans le cas de notre patiente. Un myélogramme ou une biopsie ostéomédullaire est donc nécessaire¹⁰⁹.

c-Amylose articulaire et maladie de Waldenström

Les radiographies des articles concernés ne montrent souvent que des signes aspécifiques. S'il n'est pas observé d'érosion ou de pincement des surfaces articulaires, un élargissement de l'interligne articulaire lié à l'hypertrophie synoviale a pu être décrit ainsi que des géodes dans les régions juxta-articulaires au site d'insertion de la synoviale ou un aspect ostéoporotique¹⁶⁶¹⁶⁷.

La scintigraphie osseuse au technétium 99 m met en évidence, du fait de l'affinité des dépôts d'amylose pour le calcium, des hyperfixations des synoviales et des régions juxta-articulaires, voire des localisations extraostéo articulaires de l'amylose¹⁶⁸.

L'IRM semble intéressante pour déterminer au sein des articulations l'étendue des dépôts amyloïdes qui apparaissent en hyposignal T1, hypersignal T2 et se réhaussent parfois avec le gadolinium¹⁶⁶.

L'étude du liquide synovial après centrifugation, en général pauvre en cellules (100 à 1500/mm³) et en protéines, peut donner lieu à une coloration au rouge Congo positive ce qui représente un test simple et sensible sur le plan diagnostique¹⁶⁹.

Enfin, la biopsie de la synoviale, demeure l'examen à visée diagnostique le plus rentable.

III-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel principal est la MGUS IgM (Tableau 4)^{170 171}.

Diagnostic différentiel	Caractéristiques
IgM MGUS	Les critères de MW ne sont pas remplis Absence d'anomalie cytogénétique avec 6q–
Lymphome des zones marginales (surtout la forme splénique)	CD22, CD11c fortement exprimé, CD43et CD103possibles CD25plus rarement exprimé par rapport à la MW Anomalie cytogénétique avec 7q–, +3, +18, et +5
B-LLC	Fréquence des adénopathies plus élevée Lymphocytose constante. Aspect cytologique des lymphocytes, classiquement petit, mature, sans nucléole Présence de noyaux nus Lymphocytes CD19/CD5+ et CD23+, score de Matutes=4ou5 Faible niveau d'expression de l'Ig de surface Anomalie cytogénétique avec 13q14–et +12fréquente, 6q–rare Absence d'hypermutation des gènes Vh (30% des cas)
Myélome multiple IgM	Aspect cytologique du clone constitue seulement de plasmocytes Présence d'autres signes de myélome, tels que lésions osseuses lytiques Marqueur CD38+ et CD138+ positif sur les plasmocytes Anomalie cytogénétique avec t(11;14) et 13q– plus fréquent
Lymphome du manteau	Localisations ganglionnaires et existence de localisations tumorales extranodales, ORL, tube digestif, cutané L'examen de la biopsie ganglionnaire ou autre matériel tumoral posera le diagnostic. Les cellules tumorales sont CD5+ Cytogénétique t(11;14)(q13;q32); hyperexpression de BCL1
Lymphome folliculaire	L'examen de la biopsie de la moelle osseuse ou autre matériel tumoral posera le diagnostic, infiltrat paratrabéculaire Infiltration par de petits lymphocytes, au rapport nucléocytoplasmique élevé, aux noyaux clivés, expression du CD10+ Cytogénétique t(14;18)(q32;q21); hyperexpression de BCL2

MW: macroglobulinémie de Waldenström; MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance.

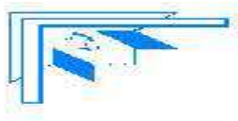
Tableau VIII-Diagnostic différentiel de la maladie de Waldenström^{148 149} .

La présence d'une infiltration B médullaire et d'une IgM monoclonale ne sont pas pathognomoniques de la MW. Une IgM monoclonale peut être observée dans la leucémie lymphoïde chronique, dans les lymphomes non hodgkiniens mais l'anatomopathologie et l'immunomarquage permettent facilement d'en faire le diagnostic⁷⁹.

Le diagnostic d'un myélome IgM repose sur une infiltration médullaire purement plasmocytaire, CD138+, CD20 négative et la présence de lacunes osseuses, et une translocation impliquant le chromosome 14 (11 ;14) (q13 ;q32). Le diagnostic différentiel avec les autres entités lymphoplasmocytaires peut être plus difficile⁷⁹.

Le diagnostic différentiel avec les LNH de MALT et les lymphomes de la zone marginale ganglionnaire est facile : en effet les localisations de LNH de MALT sont extranodales, avec une atteinte médullaire très inconstante. Pour les LNH de la zone marginale ganglionnaire, l'histologie est discriminative⁷⁹.

En revanche, le diagnostic différentiel peut être très difficile avec les lymphomes spléniques de la zone marginale. Le diagnostic peut être orienté par l'immunophénotypage et le caryotype avec une expression forte du CD22 et l'absence d'expression de Bcl2 dans les LNH de la zone marginale et la présence plus fréquente d'une délétion du 7q21, absente dans la MW (tableaux III et IV). La mutation de MYD88 permet maintenant de différencier ces diverses entités¹⁷².



PARTIE 4:

ETIOLOGIES DE WALDENSTRÖM



Les études épidémiologiques donnent un aperçu de l'étiologie du lymphome lymphoplasmocytaire macroglobulinémie de Waldenström, qui indique que la stimulation immunologique et les facteurs génétiques jouent un rôle important¹⁷³.

Bien que l'étiologie de la MW reste à mieux clarifier, l'analyse des données émergentes suggère qu'il pourrait y avoir un lien entre le système immunitaire et les facteurs génétiques impliqués dans le développement de la MW¹⁷³.

I-FACTEURS IMMUNITAIRES :

Un nombre croissant d'études ont rapporté que la plupart des cellules MW ont des mutations somatiques dans leurs gènes d'immunoglobulines, ce qui suggère que la cellule d'origine de la MW passe le centre germinatif des ganglions lymphatiques où la stimulation antigénique et la sélection surviennent^{174 175}.

Dans ce contexte, de nombreuses études épidémiologiques ont été menées afin de déterminer l'association entre les facteurs de développement et les conditions immunitaires qui favorisent la stimulation antigénique chronique des lymphocytes B¹⁷⁶.

Dans une petite étude hospitalière portant sur 65 patients atteints de MW et 213 témoins en milieu hospitalier, aucun antécédent personnel de maladie auto-immune n'était associé à un risque subséquent de développer la MW¹⁷⁵.

Il est intéressant de noter que les patients atteints de MW avoir des parents de premier degré ayant des antécédents de pneumonie, de diphtérie, de fièvre rhumatismale et de diabète sucré. Une évaluation exploratoire des profils immunologiques a révélé que les parents de 2 patients atteints de MW avaient IgM MGUS, et environ 40% présentaient des anomalies immunologiques diverses¹⁷⁵.

Dans une étude, incluant 146 394 personnes infectées par le virus de l'hépatite C et 572 293 contrôles, nous avons découvert que l'infection par le virus de l'hépatite C augmentait de 20% à 30% le risque global de LNH¹⁷⁷.

Dans une autre étude, incluant 361 patients avec MW avec jusqu'à 27 ans de suivi, nous avons trouvé un risque 2 à 3 fois plus élevé de MW chez les individus ayant des antécédents personnels de maladie auto-immune et des risques particulièrement élevés associés à l'hépatite, l'immunodéficience humaine¹⁷⁸.

Nous avons également mené deux grandes études de population en Suède. Le premier était basé sur 2470 patients avec LPL / WM, permet de déterminer si des antécédents personnels ou familiaux d'un large éventail de maladies auto-immunes, infectieuses, allergiques et inflammatoires étaient associés à la LPL / MW¹⁷⁹.

Un risque accru de LPL / MW était associé à une histoire personnelle des maladies auto-immunes suivantes: sclérose systémique, Syndrome de Sjögren, anémie hémolytique auto-immune, polymyalgie rhumatismale et artérite à cellules géantes. Un risque accru de LPL / MW a été associé à des antécédents personnels des maladies infectieuses suivantes: pneumonie, septicémie, pyélonéphrite, sinusite, zona et influenza. De manière intéressante, un risque accru de LPL / MW a été associé à des antécédents familiaux de syndrome de Sjögren, auto-immun. L'anémie hémolytique, le syndrome de Guillain-Barré, le cytomégalovirus, la gingivite et la périodontite, et la prostatite chronique¹⁷⁸.

Ces résultats sont étayés par une vaste étude cas-témoin récente, portant sur 5403 patients atteints de MGUS. Et 21 209 témoins appariés avec leurs proches parents respectifs (14 535 pour la MGUS et 58 164 pour les témoins) pour évaluer l'association de la MGUS à des antécédents personnels ou familiaux d'infections et d'affections auto-immunes et / ou inflammatoires. Dans cette étude, les antécédents personnels (rapport de cotes [OR] 2,1) et les antécédents familiaux (OR 1,1) de maladies auto-immunes étaient associés de façon indépendante à un risque accru de MGUS. En outre, une histoire personnelle d'infections (OR 1,6) et d'inflammatoires (OR 1,4) était également associée à un risque accru de MGUS, ce qui appuie le rôle de la susceptibilité partagée pour ces affections¹⁸⁰.

Dans l'ensemble, nos résultats fournissent D'autres données probantes étayant l'hypothèse selon laquelle la stimulation chronique du système immunitaire ne correspondait pas à l'étiologie de la MW. Le fait est que les antécédents personnels et familiaux de maladies auto-immunes, comme les cellules géantes l'arthrite ou la polymyalgie rhumatismale, et un antécédent personnel d'infection et d'inflammation associé à une augmentation du risque de MW, ce qui suggère qu'il existe des gènes de susceptibilité liés à ces affections. Un modèle pour les facteurs immunitaires et leur rôle dans la lymphomagenèse est présenté à la figure 1. Des recherches ultérieures sont nécessaires pour expliquer le mécanisme de prise en charge d'un risque accru de MW chez les patients immunodéprimés¹⁷³.

II-FACTEURS GENETIQUES :

La classification familiale de la LPL / MW est bien documentée et a été publiée dans des études de cohortes cas-témoins et dans des familles multipliées^{181 182 183}.

Une série clinique de 257 patients atteints de MW, caractérisée les profils clinicopathologiques de la maladie familiale. Les investigateurs ont trouvé que 19% des patients avaient au moins un parent de premier degré atteint de MW ou d'un autre pathogène B¹⁸².

En 2008, nous avons réalisé une étude de grande envergure qui comprenait 2144 patients atteints de LPL / MW (1539 [72%] MW et 605 [28%] LPL) ont diagnostiqué en Suède, 8279 contrôles appariés basés sur la population, et des parents de patients apparentés au premier degré (n 6177) et des témoins (n 24,609)¹⁸⁴.

Nous avons constaté Les parents apparentés aux patients atteints de LPL / MW présentaient un risque significativement accru de développer la LPL / MW, d'autres sous-types de LNH (y compris la leucémie lymphoïde chronique) et la MGUS par rapport aux parents proches des témoins. Cependant, nous n'avons trouvé aucun excès de risque de myélome multiple ou de lymphome de Hodgkin. Nos résultats se développent sur des études antérieures qui suggèrent qu'il existe une lésion de susceptibilité commune à la LPL / MW et à certains troubles lymphoprolifératifs^{185 186}.

Quelques gènes pourraient être à l'origine de la LPL / MW familiale et des affections connexes. Par exemple, certains polymorphismes génétiques (dans l'ADN de la lignée germinale) qui affectent le système immunitaire, la régulation cellulaire et les voies de réparation de l'ADN ont été associés à un risque accru de lymphomes et de petit lymphome lymphocytaire / leucémie lymphocytaire chronique^{187 188}.

La plus forte preuve de liaison a été trouvée sur les chromosomes 1q et 4q. Très récemment, Treon et al, ont effectué un séquençage du génome entier des cellules tumorales (somatiques) extraites de cellules LPL dans la moelle osseuse, chez 54 patients avec WM. Ils ont constaté que 91% de ces patients avaient une mutation somatique récurrente dans le chromosome 3 qui correspond à MYD88L265P, un gène qui code la molécule d'un agent impliqué dans la transduction du signal dans l'immunité innée. Ce résultat fournit de nouveaux indices sur la pathogénie de la MW¹⁸⁹.



PARTIE 5:

TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM



La macroglobulinémie de Waldenström (WM) est un lymphome lymphoplasmocytaire à cellules B caractérisé par une protéine monoclonale d'immunoglobuline M dans le sérum et une infiltration de la moelle osseuse par des cellules lymphoplasmocytaires. Reste à l'heure actuelle une maladie incurable¹⁹⁰.

Les patients asymptomatiques peuvent être observés sans traitement. Le traitement de première intention doit consister en un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, administré généralement en association avec d'autres agents. Nous préférons la dexaméthasone, le rituximab, le cyclophosphamide (DRC) comme traitement initial pour la plupart des patients présentant une MW symptomatique. D'autres options raisonnables sont le bortézomib, le rituximab, la dexaméthasone (BoRD) ou la bendamustine plus le rituximab (BR). Tous ces régimes sont associés à une excellente réponse et tolérabilité. Le traitement initial est habituellement administré pendant 6 mois, suivi par l'observation. La réponse au traitement est évaluée en utilisant les critères de réponse standard développée par le Groupe de travail international sur la macroglobulinémie de Waldenström. La rechute est presque inévitable dans la MW mais peut se produire des années après le traitement initial. Chez les patients symptomatiques rechutant plus de 1 à 2 ans après le traitement initial, le traitement initial peut être répété. Pour les rechutes survenant plus tôt, un régime alternatif est utilisé. Chez certains patients, une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe autologue de cellules hématopoïétiques peut être une option à la rechute. Les options de traitement de la MW en rechute en dehors des régimes utilisés en première ligne comprennent l'ibrutinib, les analogues nucléosidiques de la purine (cladribine, fludarabine), le carfilzomib et les agents immunomodulateurs (thalidomide, lénalidomide)¹⁹¹.

Aucun agent ou régime particulier n'a été démontré comme supérieur à un autre pour le traitement de WM. Les nouveaux agents tels que le bortézomib, la perifosine, l'ataccept, l'oblimérine sodique et le tositumomab sont prometteurs en tant que thérapie ciblée rationnelle pour WM¹⁹².

I-INDICATIONS DE TRAITEMENT ET CRITERES DE REPONSE :

1-Indications de traitement :

Certains patients, malgré un taux élevé d'IgM et une infiltration médullaire importante, sont asymptomatiques et ne présentent pas de cytopénie. Ces patients ne doivent pas être traités, le temps médian de progression étant de 6,9 ans. Les facteurs pronostiques en faveur d'une maladie rapidement progressive sont une hémoglobine < 115 g/l, une bêta-2 microglobuline > 3 mg/l et une IgM > 30 g/l^{193, 194}.

La combinaison de ces variables définit 3 groupes de patients à risque : en l'absence de l'un de ces critères, la médiane de progression est estimée à 10 ans (55 % des patients), 2 ans si un facteur de mauvais pronostic et 6 mois si 2 ou 3 facteurs de mauvais pronostic. Une autre étude chez des patients asymptomatiques rapporte une médiane de survie sans événement de 7,8 ans⁷⁹.

La médiane de survie des patients asymptomatiques au diagnostic est de 15 ans, donc supérieure à celle des patients nécessitant un traitement (8 ans), mais la médiane de survie à partir du traitement est identique dans les deux groupes¹⁹⁵.

Le traitement doit être réservé aux patients symptomatiques et ne doit pas être initié sur la base des taux sériques de protéines monoclonales¹⁹⁶. Certaines des considérations pour l'initiation du traitement incluent une concentration d'hémoglobine inférieure à 100 g / L, un nombre de plaquettes inférieur à 100×10^9 / L, une adénopathie ou une organomégalie significative, une hyperviscosité symptomatique, une neuropathie sévère, une amyloïdose, une cryoglobulinémie, une maladie de l'agglutinine froide ou des preuves de la transformation de la maladie. Néanmoins, un taux sérique de protéines monoclonales supérieur à 50 g / L place les patients présentant un risque considérable d'hyperviscosité. Cette découverte nécessite une histoire approfondie et des examens physiques et fonduscopiques pour diagnostiquer les symptômes précoces et les signes d'hyperviscosité, et le traitement ne doit pas être reporté^{197 198}.

2-Les principaux critères de réponse :

La réponse globale (ORR) comprend les réponses mineures et mieux, mais une catégorie supplémentaire a été introduite, la réponse majeure (réduction d'au moins 50% du pic

monoclonal), qui inclut les réponses partielles (RP) et complètes (RC). L'objectif principal le plus souvent recherché dans les études thérapeutiques était l'obtention d'une réponse majeure, mais l'objectif des essais dans le futur sera d'essayer d'augmenter le taux des RC, qui reste faible dans la majorité des essais thérapeutiques dans la MW¹⁰⁰.

Les principaux critères de réponse sont présentés dans le Tableau 9¹⁹⁹.

Catégorie De réponse	Définition
Réponse complète (RC)	Disparition de la protéine monoclonale en immunofixation, absence d'envahissement de la moelle osseuse sur un prélèvement histologique, disparition de toute adénopathie ou organomégalie. La rémission complète doit être confirmée après 6 semaines.
Très bonne réponse partielle	IgM monoclonale détectable ≥ 90 % de réduction de l'IgM Diminution du syndrome tumoral Absence de nouveaux symptômes
Réponse partielle (RP)	Au moins 50% de réduction de la concentration sérique de l'IgM monoclonale sur l'électrophorèse des protéines sériques et au moins 50% de régression des adénopathies et des organomégalies.
Réponse mineure (RM)	Au moins 25% de réduction de la concentration sérique de l'IgM monoclonale à l'électrophorèse.
Maladie stable	IgM monoclonale détectable < 25 % de réduction et $< 25\%$ d'augmentation de l'IgM Stabilité du syndrome tumoral Absence de nouveaux symptômes
Maladie progressive	≥ 25 % d'augmentation de l'IgM et/ou progression clinique liée à la maladie

Tableau IX-Critères de réponses de la macroglobulinémie de Waldenström(MW)¹⁹⁶

L'utilisation du pic d'IgM comme marqueur de la réponse au traitement peut être prise en défaut: son taux peut croître en dépit de la mort des cellules tumorales, particulièrement avec le rituximab (effet flare) ou faussement décroître comme avec le bortézomib²⁰⁰.

D'autres marqueurs de réponse sont à l'étude tels que le dosage sérique des chaînes légères libres et le dosage du CD27 soluble. Il est recommandé quand le patient atteint la RC (immunofixation négative) de contrôler la moelle osseuse par BOM pour confirmer la disparition de l'infiltration tumorale¹⁰⁰.

II-TRAITEMENT DE LA MALADIE DE WALDENSTRÖM :

1-Options de traitement :

La MW est incurable avec les thérapies actuellement disponibles. Le traitement est plutôt axé sur le contrôle des symptômes et la prévention des dommages aux organes cibles^{201, 202, 203}, Il n'existe pas de traitement standard pour la MW, mais plutôt divers médicaments dont l'efficacité a été démontrée seule ou en association (tableaux 2 et 3)²⁰⁴, Les patients asymptomatiques doivent être suivis avec surveillance, tandis que les patients symptomatiques doivent être pris en considération pour le traitement. La sévérité des symptômes dicte l'intensité du régime de traitement, cependant, plusieurs facteurs, tels que l'âge, les cytopénies, la nécessité d'un contrôle rapide de la maladie et la candidature potentielle à la greffe de cellules souches, doivent être pris en compte. Des précautions doivent être prises pour éviter les traitements susceptibles de compromettre la collecte de cellules souches chez les patients candidats à une greffe de cellules hématopoïétiques autologues (HCT)¹⁹¹.

Regimen	Disease/treatment status	Overall response rate	Complete response rate
Rituximab	Untreated and previously treated	52.2%	0%
R- CHOP	Untreated	94% (91% in WM group)	9%
Bendamustine/rituximab	Relapsed/refractory	90%	60%
BoRD	Untreated	96%	13% (8.7% nearcomplete responses)
DRC	Untreated	83%	7%
FCR	Untreated and previously treated	79%	11.6%
Fludarabine/rituximab	<2 prior therapies	95.3%	4.7%
Rituximab/cladribine	Untreated and previously treated	89.6%	24.1%
CaRD	Untreated with rituximab or proteasome inhibitor	87.1%	3.2%
Ibrutinib	Relapsed/refractory	57.1%	0%
Thalidomide/rituximab	Untreated and previously treated	64%	4%

Abbreviations: BoRd, bortezomib, rituximab, dexamethasone; BR, bendamustine, rituximab; CaRD, carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone; DRC, dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide; FCR, fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; R-CHOP, Rituxan, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; WM, Waldenstrom macroglobulinemia.

Tableau X- Response to therapy with common treatment regimens in Waldenstrom macroglobulinemia

Les options thérapeutiques dans la MW sont largement basées sur les résultats des traitements des autres syndromes lymphoprolifératifs, principalement le myélome multiple et la LLC. Il est difficile de mener des études nécessitant des grandes cohortes de patients du fait de la relative rareté des patients symptomatiques, il y a donc peu d'études comparatives et beaucoup de résultats sont issus de phase 2. Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement standard communément admis dans la MW¹⁹⁶.

Le premier constat est que le taux d'ORR a augmenté avec les combinaisons thérapeutiques les plus récentes, mais les RC restent faible, inférieures à 10%. Le second constat est que certains patients très âgés et présentant de nombreuses comorbidités doivent pouvoir se voir proposer des options thérapeutiques qui respectent leur qualité de vie¹⁰⁰.

Enfin, la meilleure connaissance des effets secondaires à moyen et long terme de certains régimes thérapeutiques encourage à prendre des précautions particulières chez les sujets de moins de 65 ans pour ne pas graver la survie par une toxicité dans cette hémopathie chronique¹⁰⁰.

2-Traitement de l'hyperviscosité

L'hyperviscosité est une urgence clinique. Les manifestations sont le résultat de forces de cisaillement qui causent des dommages veineux, et comprennent des changements visuels résultant d'hémorragies rétinienne en forme de flammes, d'épistaxis, de saignements gingivaux, de maux de tête et de vertiges; manifestations plus sévères comprennent la stupeur et le coma. Le syndrome d'hyperviscosité survient lorsque la viscosité sérique est > 4 (la viscosité de l'eau est de 1), ce qui correspond à une IgM sérique d'au moins environ 4000 mg / dl. La gestion immédiate est l'élimination des IgM de la circulation systémique, par plasmaphérèse. La transfusion de globules rouges doit être évitée avant la plasmaphérèse afin d'éviter l'augmentation de la viscosité sérique. Bien qu'il n'y ait pas d'essais randomisés sur l'utilisation de la plasmaphérèse dans la gestion de l'hyperviscosité, l'échange plasmatique total (environ 3-4 l chez l'adulte, remplacé par l'albumine plutôt que le plasma) est répété quotidiennement jusqu'à obtention d'une viscosité sérique normale. La plasmaphérèse ne modifie pas l'évolution de la maladie, par conséquent, une fois la plasmaphérèse terminée, une

chimiothérapie doit être initiée. Cette approche permet également d'éviter la perte potentielle de médicaments qui peuvent être liés aux protéines dans le sérum¹⁹¹.

3-Traitements conventionnels :

Trois grandes familles d'agents thérapeutiques sont utilisées en première ligne comme à la rechute et en situation d'échec, les alkylants, les analogues nucléosidiques et l'anticorps monoclonal anti-CD20 (surtout le rituximab). Il est aussi recommandé d'utiliser ces agents thérapeutiques en combinaison pour améliorer les taux de réponse¹⁹⁶.

A-Les anticorps monoclonaux :Le rituximab

a-En monothérapie :

Le rituximab (Mabthera®) est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20. Le CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B dès le stade pré-B jusqu'au lymphocyte mûr. La majorité des lymphomes B expriment fortement le CD20. L'action du rituximab s'exerce par trois mécanismes principaux : induction d'apoptose, lyse par le complément, et cytotoxicité cellulaire anticorps dépendant²⁰⁵.

Le rituximab est un traitement largement disponible pour la gestion de la MW. Son absence de toxicité à long terme, l'absence d'impact sur la mobilisation des cellules souches du sang périphérique et le profil de traitement non myélosuppresseur ont conduit à son incorporation dans la plupart des régimes thérapeutiques pour ce trouble. Les réponses profondes peuvent être prédites par des polymorphismes dans FCGR3A²⁰⁶.

La première indication du rituximab a été le traitement des lymphomes indolents, principalement folliculaires, en rechute comme traitement isolé. C'est toutefois en association avec la chimiothérapie que le rituximab a prouvé dans les lymphomes folliculaires qu'il allonge la survie des patients par rapport à la chimiothérapie seule²⁰².

Il est généralement admis que la thérapie de première intention doit consister en un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab, seul ou de préférence en association. Une méta-analyse a confirmé qu'une réponse plus importante était produite avec un traitement combiné de 21 médicaments qu'avec le rituximab en monothérapie (73% vs 44%)²⁰⁷. Le rituximab en monothérapie est utilisé chez les patients présentant uniquement une neuropathie

périphérique liée à l'activité glycoprotéine associée à l'anti-myéline IgM, sans preuve concomitante de lymphome symptomatique²⁰⁸.

Comme il peut falloir plusieurs mois pour obtenir la réponse maximale au rituximab, il s'agit d'un mauvais choix en monothérapie chez les patients chez qui une réponse rapide est nécessaire ou chez les patients dont les taux d'IgM sont supérieurs à 3 g / dl. Cependant, chez des patients sélectionnés, L'utilisation du rituximab à la dosimétrie standard (c.-à-d. 4 perfusions hebdomadaires à 375 mg / m²) induit des réponses partielles ou meilleures chez environ 27% à 35% des patients déjà traités et non traités^{209, 210}.

Il a été démontré qu'il réduit les symptômes neurologiques, améliore la cytopénie et l'atteinte de la moelle osseuse, taux d'hémoglobine et des plaquettes et la réduction de la lymphadénopathie et / ou de la splénomégalie²⁰³. tout en étant assez bien toléré sans endommager les cellules souches. Il peut y avoir une augmentation paradoxale les taux de protéines monoclonales après le début du rituximab, appelé «rituximab flare», peuvent persister jusqu'à 4 mois²¹¹. Cela n'indique pas un échec du traitement, mais une plasmaphérèse peut être nécessaire pour éviter le développement de l'hyperviscosité²¹²⁻¹⁹⁶. Cette poussée est rarement observée lorsque le rituximab est associé à une chimiothérapie cytotoxique²¹³. Dans certains essais, le rituximab est retardé jusqu'au deuxième cycle pour permettre à la thérapie cytotoxique de réduire les taux d'IgM et de réduire le risque d'hyperviscosité associé à l'introduction du rituximab²¹⁴.

Les patients qui présentent une augmentation initiale du taux d'IgM ont tout de même des taux de réponse inférieurs aux patients avec des taux d'IgM en décroissance dès le début du traitement (28% versus 80%). L'impact d'une maintenance par rituximab n'a pas été déterminé spécifiquement dans le cadre de la MW²¹⁵, mais le temps à la progression a été prolongé chez des patients recevant ce traitement pour d'autres lymphomes de bas grade dans des études comparatives²¹⁶.

Des études évaluant un calendrier prolongé de rituximab composé de 4 séances hebdomadaires à 375 mg / m² / semaine, répétées 3 mois plus tard par un autre cours de 4 semaines, ont montré des taux de réponse majeure plus élevés de 44% à 48%. Chez de nombreux patients MW, Les taux de réponse au rituximab semblent plutôt bas en monothérapie, variant de 20 à 50%²¹⁷²¹⁸, mais la tolérance est acceptable quel que soit l'âge ou

les facteurs de comorbidités. La réponse au rituximab est décalée dans le temps pour la plupart des patients, avec un délai médian pour l'obtention d'une réponse partielle de quatre mois et de la meilleure réponse de 17mois^{219 220}.

Les polymorphismes du gène du FcRIIIa (CD16), récepteur aux fragments constant des IgG, peut influencer la réponse au rituximab^{221, 222}.

Le rituximab en monothérapie est un traitement pour les patients minimalement symptomatiques et à faible risque avec un compromis hématologique modéré (hémoglobine 10-11 g / dl ou plaquettes 100 000-120 000 / l), ainsi que les patients avec une neuropathie associée aux IgM, ou une anémie hémolytique réfractaire. Le rituximab associé à des agents supplémentaires est préférable chez les patients présentant une cytopénie sévère (hémoglobine <10 g / dl ou plaquettes <100 000 / l), des symptômes constitutionnels ou des symptômes d'hyperviscosité. Bien que la combinaison du rituximab et d'un autre agent ait montré qu'il atteignait un taux de réponse élevé plus rapidement, il n'est pas certain qu'il confère une survie prolongée. Chez les patients qui n'ont jamais reçu de rituximab et qui répondent à des schémas contenant du rituximab, il a été démontré que le rituximab d'entretien améliore la survie globale et sans progression, bien qu'il soit également associé à des taux plus élevés d'infection, et n'est généralement pas recommandé^{223 224 225}.

b-En association :

Plusieurs schémas thérapeutiques contenant du rituximab, dépourvus de toxicité sur les cellules souches, sont disponibles: dexaméthasone, rituximab, cyclophosphamide (DRC); bortézomib, rituximab avec ou sans dexaméthasone; bendamustine avec rituximab (BR). Nous préférons l'un de ces trois régimes pour le traitement de première intention (Figure 19)¹⁹¹.

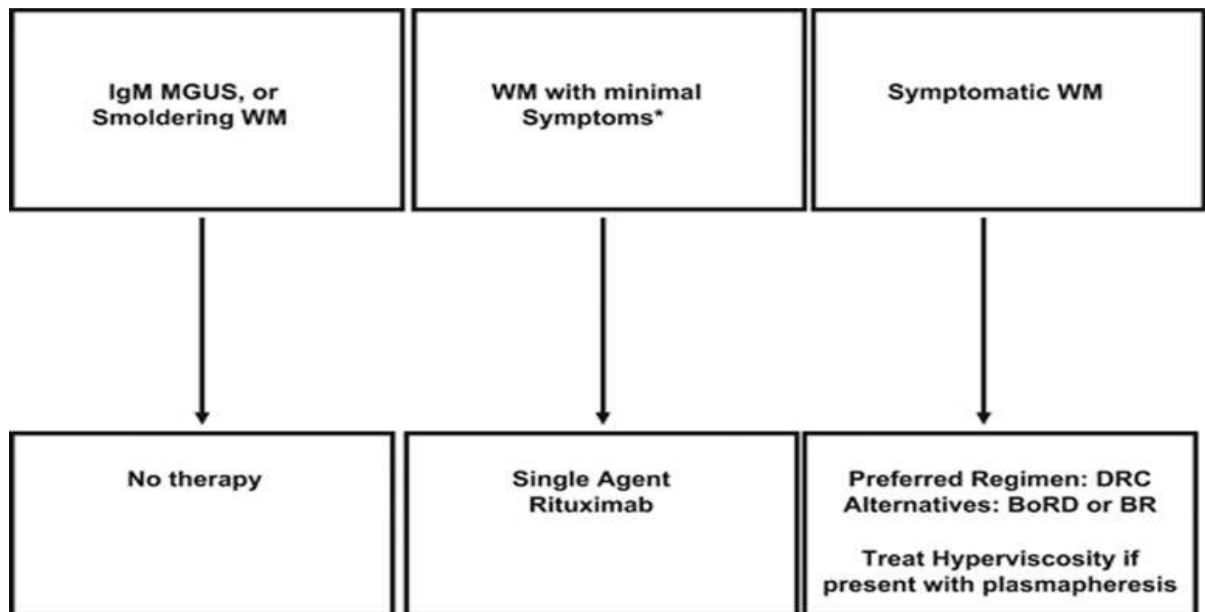


Figure 19- Approach to the treatment of newly diagnosed WM. MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance; WM, Waldenstrom Macroglobulinemia; DRC, dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide; BoRD, bortezomib, rituximab, dexamethasone; BR, bendamustine rituximab¹⁹¹.

Les principaux facteurs influençant la sélection parmi les schémas thérapeutiques disponibles sont la toxicité des médicaments et les caractéristiques individuelles des patients. Par exemple, chez un patient atteint de neuropathie périphérique, la DRC peut être préférée en raison de l'incidence élevée de neuropathie associée au bortézomib. Chez les patients avec une maladie volumineuse, BR peut être préféré pour un contrôle rapide. Les principales études soutenant l'utilisation de ces combinaisons et d'autres combinaisons couramment utilisées dans la MW sont présentées ci-dessous¹⁹¹.

i-Dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide (DRC)

Dans un essai de phase II chez des patients symptomatiques n'ayant jamais reçu de traitement, la DRC était associée à un taux de réponse global de 83% et à un taux de réponse complète de 7%²²⁶. La survie globale à deux ans était de 81%. Le profil de toxicité était léger, principalement composé de nausées, d'alopécies, de neutropénies et de réactions bénignes à la perfusion de rituximab¹⁹¹.

ii-Bortézomib, rituximab et dexaméthasone

Dans deux essais de phase II distincts chez des patients symptomatiques non traités auparavant avec MW, la BRD a été associée à des taux de réponse globale de 85%²²⁷ et de 96%²²⁸, respectivement. Cependant, dans l'une des études, il y avait un taux d'abandon de 27% en raison de la toxicité des médicaments. La toxicité la plus courante était la neuropathie périphérique, survenue chez 46% des patients de Dimopoulos et ses collègues, 34 et 69% Treon et ses collaborateurs. Chez les patients atteints de myélome, la neuropathie du bortézomib a été nettement supprimée par l'administration hebdomadaire de bortézomib par voie sous-cutanée plutôt que par l'administration intraveineuse deux fois par semaine^{229 230 231}. Sur la base de ces données, nous recommandons bortézomib pour les patients atteints de MW, similaire aux recommandations actuelles sur le myélome²³².

iii-Bendamustine plus rituximab

La bendamustine est une moutarde à l'azote qui présente des similitudes structurelles avec les agents alkylants ainsi qu'avec les analogues de la purine. Un essai de phase II de BR chez 63 patients (dont 17 atteints de lymphome MW / lymphoplasmocytaire) avec lymphome à cellules recomposées / réfractaires de bas grade ou du manteau a montré un taux de réponse global de 90% et un taux de réponse complète de 60%. L'effet indésirable le plus fréquent était la leucopénie, avec une sévérité de grade 3 et 4 survenant chez 16% des patients²³³.

Treon et al ont étudié les résultats de 30 patients atteints de MW en rechute / réfractaire traités avec BR. Le taux de réponse global (très bonne réponse partielle et réponse partielle) était de 83,3% incluant certains patients intolérants au rituximab et traités par la bendamustine seule. Le traitement était généralement bien toléré, bien qu'une myélosuppression prolongée ait été notée chez certains patients ayant déjà reçu un traitement par analogues nucléosidiques²³⁴.

Une étude prospective de lymphomes non-hodgkiniens indolents non traités / lymphomes du manteau a été randomisée pour recevoir BR ou R-CHOP. Parmi les patients MW inclus dans l'étude, les deux bras ont présenté un taux de réponse de 95%, avec une survie sans progression prolongée. Dans le bras BR vs R-CHOP (69,5 mois vs 28,1). Il y avait aussi des taux plus faibles d'événements indésirables observés dans le bras BR par rapport à R-CHOP^{235 236}.

Regimen	Dosing schedule	Main reported side effects
Rituximab	Rituximab 375 mg/m ² IV weekly× 4 weeks	Infusion-related reactions, increased risk of infections
R- CHOP	Rituximab 375 mg/m ² on day 1 Cyclophosphamide 750 mg/m ² IV on day 1 Doxorubicin 50 mg/m ² IV on day 1 Vincristine 1.4 mg/m ² (max. 2.0 mg/day) IV on day 1 Prednisone 100 mg/m ² oral on days 1–5 Repeated every 3 weeks × 4–8 cycles (At signs of neuropathy, application of vincristine was stopped in the subsequent cycles)	Granulocytopenia of grades 3 and 4 in 72% alopecia, nausea and vomiting
Bendamustine/rituximab	Bendamustine IV 90 mg/m ² on days 1 and 2 Rituximab IV 375 mg/m ² on day 1 Maximum 4 cycles every 4 weeks	Myelosuppression, 16% grade 3–4 leukopenia, 3% grade 3–4 thrombocytopenia
BoRD	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutaneous once a week ^a Dexamethasone 40 mg IV or oral on days 1, 8, 15, 22 Rituximab 375 mg/m ² IV on day 11 Repeat for 4 cycles, then 4 more cycles every 3 months for maintenance	Peripheral neuropathy, reversible in 61% of patients
DRC	Dexamethasone 20 mg IV on day 1 Rituximab 375 mg/m ² IV on day 1 Cyclophosphamide 100 mg/m ² oral twice daily on days 1–5 Repeat for 6 cycles	9% grade 3–4 neutropenia, 20% rituximab-associated toxicity
FCR	Fludarabine 25 mg/m ² IV days 1–3 Cyclophosphamide 250 mg/m ² IV days 1–3 Rituximab 375 mg/m ² IV day 1 Repeat 28-day cycle × 4–6 cycles	45% grade 3–4 neutropenia
Fludarabine/rituximab	Fludarabine 25 mg/m ² IV days 1–5 × 6 cycles Rituximab 375 mg/m ² IV on day 1 × 8 Infusions	63% grade 3 or higher neutropenia 16% grade 3 or higher thrombocytopenia 14% pneumonia
Rituximab/cladribine	Rituximab 375 mg/m ² IV on day 1 Cladribine 0.1 mg/kg subcutaneously days 1–5 Repeat monthly × 4 cycles	55% anemia 21% neurologic symptoms 14% symptomatic cryoglobulinemia 10% thrombocytopenia

CaRD	Carfilzomib 20 mg/m ² IV in cycle 1, then 36 mg/m ² for cycles 2–6 Dexamethasone 20 mg IV on days 1, 2, 8, 9 Rituximab 375 mg/m ² IV on days 2 and 9 Maintenance: Carfilzomib 36 mg/m ² IV on days 1 and 2 Dexamethasone 20 mg IV on days 1 and 2 Rituximab 375 mg/m ² IV on day 2 Every 8 weeks for 8 cycles	77.4% hyperglycemia 41.9% hyperlipasemia
Ibrutinib	420 mg oral once daily	Cytopenias, gastrointestinal symptoms, fatigue 44% grade 2 or higher peripheral neuropathy
Thalidomide/rituximab	Thalidomide 50–200 mg/day oral daily days 1–28 Rituximab 375 mg/m ² IV weekly in weeks 2–5 and 13–16 28-day cycle × 12 cycles	

Abbreviations: BoRd, bortezomib, rituximab, dexamethasone; BR, bendamustine, rituximab; CaRD, carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone; DRC, dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide; FCR, fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; IV, intravenous; R-CHOP, Rituxan, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone.

^aBortezomib and dexamethasone doses modified based on experience in myeloma to reduce neuropathy rates and other toxicities. After initial response, bortezomib and dexamethasone can be given weekly for 3 weeks and 1 week off.

Tableau XI- Dosing and adverse events of common regimens used in the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia

c-Tolérance et complications infectieuses du rituximab :

Le rituximab a un excellent profil de sécurité et les effets secondaires sont rares^{237, 238}.

Les symptômes les plus fréquents sont liés à des réactions précoces liées à la perfusion (fièvre, tremblements, hypotension, nausées, bronchospasme) survenant essentiellement lors de la première perfusion où leur fréquence peut atteindre 70 à 80 % des cas²⁰².

Lorsque le rituximab est administré avec la chimiothérapie, l'incidence des réactions liées à la perfusion est faible (9 %)²³⁹. Ces réactions surviennent plus fréquemment en cas de forte masse tumorale et sont dues à la libération de cytokines lors de la lyse cellulaire. Elles peuvent être prévenues par l'administration de paracétamol et d'antihistaminiques²⁰².

En cas de réaction, l'arrêt de la perfusion, l'administration de corticoïdes et la reprise de la perfusion à un rythme plus lent permettent d'administrer le rituximab sans ennui ultérieur. Du fait sans doute que les plasmocytes sont épargnés lors du traitement, les études randomisées n'ont pas montré d'excès dans l'incidence des infections (55,4 vs 51,5 %), à l'exception de l'incidence des infections par herpès Zooster (4,5 vs 1,5 %)¹⁸².

L'incidence de neutropénie est plus élevée en cas de traitement prolongé avec rituximab^{240, 205}.

❖ L'ofatumumab

Le rituximab n'est pas le seul anticorps monoclonal qui a été utilisé dans la MW. L'ofatumumab, un anticorps monoclonal humain anti-CD20, a montré une activité dans la MW²⁴¹. L'ofatumumab cible la petite boucle du CD20, un épitope différent du rituximab. L'utilisation de l'ofatumumab a été autorisée par l'Agence européenne des médicaments en avril 2010 pour traiter les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab¹⁵¹.

Un taux de réponse global (TRG) de 59% a été observé chez une série de 37 patients symptomatiques MW après l'administration d'ofatumumab, incluant des patients non traités et préalablement traités²⁴².

Les réponses étaient plus élevées chez les patients traités par rituximab-naïve. Une poussée d'IgM avec hyperviscosité symptomatique a également été observée chez 2 (5%) patients de cette série qui ont nécessité une plasmaphérèse¹⁵¹.

L'ofatumumab a également été administré avec succès à des patients MW présentant une intolérance au rituximab²⁴³.

B-Agents alkylants

La plus grande expérience avec la thérapie par alkylation orale a été avec le chlorambucil (0,1 mg / kg), avec des taux de réponse variant entre 31% et 92% .

La complication la plus courante du traitement par les agents alkylants est le développement de la myélodysplasie et de la leucémie aiguë non lymphocytaire à partir de casse chromosomique induite par la thérapie²⁴⁴ , administré à la fois en continu (c'est-à-dire en dose journalière) et en un horaire intermittent. Les patients recevant du chlorambucil en continu reçoivent généralement 0,1 mg / kg par jour, tandis que les patients recevant un traitement intermittent reçoivent généralement 0,3 mg / kg pendant 7 jours, toutes les 6 semaines¹⁵¹.

Dans une étude prospective randomisée, aucune différence significative dans le TRG entre ces schémas, bien que la durée de réponse médiane était plus grande chez les patients recevant du chlorambucil intermittent ou en continu (46 vs 26 mois) Malgré la durée de réponse médiane favorable dans cette étude pour l'utilisation du calendrier intermittent, aucune différence dans la SG médiane n'a été observée²⁴⁵.

De plus, une augmentation de l'incidence du développement de la myélodysplasie et de la leucémie myéloïde aiguë chez les patients intermittents (3 sur 22 patients) par rapport au schéma continu (0 sur 24) chlorambucil a incité les investigateurs de cette étude à préférer l'administration continue de chlorambucil. Dans une étude portant sur 414 patients, dont 339 avec MW, 37 avec un lymphome de la zone marginale du tissu lymphoïde non associé à la muqueuse et 38 avec LPL, les patients ont été randomisés pour recevoir du chlorambucil ou de la fludarabine²⁴⁶.

Parmi les facteurs à prendre en compte dans le traitement du chlorambucil chez les patients atteints de MW, mentionnons la nécessité d'un contrôle plus rapide de la maladie étant donné la lenteur de la réponse à cet agent et la conservation des cellules souches chez les patients autologues. Chlorambucil devrait, par conséquent, être réservé pour les candidats non-transplantés avec une maladie plus indolente¹⁵¹.

La bendamustine présente des similitudes structurales avec les agents alkylants et les analogues de la purine²⁴⁷. L'utilisation de la bendamustine en association avec le rituximab a été explorée par Rummel et ses collègues dans le traitement de première ligne de la MW²⁴⁸.

Dans le cadre d'une étude randomisée, les patients ont reçu 6 cycles de bendamustine plus rituximab (Benda-R) ou CHOP-R. Au total, 546 patients ont été inclus dans cette étude pour les patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent et inclus 40 patients atteints de MW¹⁵¹.

Les patients du groupe Benda-R ont reçu de la bendamustine à 90 mg / m² les jours 1 et 2 et du rituximab à 375 mg / m² le jour 1 avec une fréquence de 4 semaines pour chaque cycle. L'ORR était de 96% pour Benda-R et de 94% pour les patients traités par CHOP-R. Avec une période d'observation médiane de 26 mois, 20/23 (87%) des patients MW de Benda-R versus 9/17 (53%) traités par CHOP-R restent sans progression. Benda-R était associée à une incidence plus faible de neutropénie de grade 3 ou 4, de complications infectieuses et d'alopécie¹⁵¹.

Dans le contexte de récupération, les résultats de 30 patients MW ayant une maladie récidivante / réfractaire ayant reçu de la bendamustine seule ou avec un anticorps dirigé contre CD20 ont montré un ORR de 83,3% et une PFS médiane de 13,2 mois. Dans cette étude, une myélosuppression prolongée a été observée chez des patients ayant déjà reçu un traitement par analogues nucléosidiques. La cytoréduction, y compris la maladie extramédullaire, est particulièrement bonne avec la thérapie à base de bendamustine et peut être envisagée chez les patients présentant une adénopathie volumineuse ou une splénomégalie ou qui ont une autre maladie extramédullaire symptomatique^{249 191}.

C-Analogues nucléosidiques

Les analogues de nucléosides ont une activité significative dans le traitement de la MW. Cependant, ces agents doivent être évités en tant que traitement initial chez les patients susceptibles d'être candidats à l'HCT car ils sont toxiques pour les cellules souches et peuvent compromettre la capacité à récolter des cellules souches pour une greffe¹⁹¹.

La fludarabine et la cladribine sont deux analogues nucléosidiques puriques, qui se sont avérés efficaces dans la MW, seuls ou en combinaison²⁵⁰.

La cladribine administrée en monothérapie par perfusion intraveineuse continue (IV), par perfusion quotidienne de 2 heures ou par injections sous-cutanées de bolus pendant 5 à 7 jours a entraîné des réponses majeures chez 40% à 90% des patients ayant reçu un traitement primaire, alors que dans le contexte de récupération, les réponses variaient de 38% à 54%^{251 252}.

Le TRG avec perfusion quotidienne de fludarabine administrée principalement sur des calendriers de 5 jours chez des patients MW non traités et traités variait de 38% à 100% et 30%. En général, les taux de réponse et les durées de réponse ont été plus élevés chez les patients recevant des analogues nucléosidiques comme agents de première intention, bien que dans une grande étude incluant Chez les patients non traités et traités antérieurement, aucune différence substantielle n'a été observée dans la réponse globale à la fludarabine²⁵³.

La combinaison d'analogues nucléosidiques puriques avec le rituximab améliore les taux de réponse global supérieur à 95%, avec peu de toxicité ajoutée et peut être idéale^{254 255}. La toxicité hématologique était fréquente, en particulier la neutropénie et la thrombocytopénie. Deux décès sont survenus dans cette étude en raison d'une pneumonie non-Pneumocystis carinii. Des malignions secondaires, comprenant la transformation en lymphome agressif et le développement d'une myélodysplasie ou d'une leucémie myéloïde aiguë, ont été observés chez 6 patients de cette série. Alternativement, la cladribine associée au rituximab, avec une thérapie consistait en rituximab au jour 1 suivi de cladribine sous-cutanée, 0,1 mg / kg, pendant 5 jours consécutifs, administrés tous les mois pendant 4 cycles, et un suivi médian de 43 mois, l'ORR observé était de 89,6%, avec 7 RC, 16 réponses partielles et 3 MR. L'activité de réponse était similaire entre les patients non traités et précédemment traités. Aucune infection majeure n'a été observée malgré l'absence de prophylaxie antimicrobienne²⁵⁶.

Une étude de phase III comparant le chlorambucil et la fludarabine dans le traitement de plus de 300 patients MW a montré une amélioration de la survie sans progression et une plus longue durée de réponse avec l'utilisation de la fludarabine²⁵⁷.

Une myélosuppression s'est produite fréquemment après une exposition prolongée à l'un ou l'autre des analogues nucléosidiques. Lymphopénie avec déplétion prolongée des lymphocytes T CD41 et CD81 observée chez les patients MW 1 an après le début du traitement. La mortalité liée au traitement due à une myélosuppression et / ou à des infections

opportunistes attribuables à l'immunosuppression est survenue chez jusqu'à 5% de tous les patients traités dans certaines séries avec l'un ou l'autre analogue nucléosidique, L'innocuité à long terme des analogues nucléosidiques de la MW a récemment été étudiée dans une grande série de patients MW. Une augmentation de 7 fois de la transformation en lymphome agressif et une augmentation de 3 fois du développement de la leucémie myéloïde aiguë / myélodysplasie ont été observées chez les patients ayant reçu un analogue nucléosidique par rapport à d'autres thérapies pour leur MW²⁵⁸.

L'association de fludarabine et de cyclophosphamide a été évaluée dans une étude récente impliquant 49 patients, dont 35 ont déjà été traités. Soixante-dix-huit pour cent des patients de cette étude ont obtenu une réponse et le délai médian avant l'échec du traitement était de 27 mois. Une toxicité hématologique a été fréquemment observée et 3 patients sont morts de toxicités liées au traitement. Les résultats de cette étude comprenaient le développement d'une leucémie aiguë chez 2 patients, la transformation histologique en lymphome diffus à grandes cellules chez 1 patient, 2 cas de tumeurs malignes solides (prostate et mélanome) et la non mobilisation de cellules souches chez 4 patients sur 6²⁵⁹.

Une étude multicentrique récemment évaluée L'association de fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab chez des patients MW symptomatiques atteints d'une maladie non traitée ou rechutée / réfractaire à 1 ligne de chimiothérapie. Le traitement consistait en rituximab à 375 mg / m² le jour 1, en fludarabine à 25 mg / m² et en cyclophosphamide à 250 mg / m² en administration intraveineuse aux jours 2 à 4 toutes les 4 semaines. Quarante-trois patients ont été inclus dans cette étude. L'ORR était de 89%, 83% des patients atteignant une rémission majeure et 14% une RC. Une neutropénie prolongée a été observée chez jusqu'à un tiers des patients. Avec un suivi médian de 15 mois, la SSP médiane pour cette étude n'a pas été atteinte. L'innocuité des analogues nucléosidiques a fait l'objet de plusieurs études récentes²⁶⁰.

Une récente métaanalyse de plusieurs essais utilisant des analogues nucléosidiques chez des patients MW, incluant des patients ayant déjà reçu un agent alkylant, a montré une incidence brute de 6,6% à 10% pour le développement de la maladie et de 1,4% à 8,9% pour développement de la myélodysplasie ou de la leucémie myéloïde aiguë²⁶¹.

4-Nouvelles drogues

L'utilisation de nouveaux agents, actuellement en cours d'études cliniques ou en phase de développement, devrait permettre d'améliorer encore les réponses et peut-être la survie des patients^{262 263}.

A-Inhibiteurs du protéasome

Pour dégrader les protéines, les cellules eucaryotes disposent de deux systèmes principaux de dégradation que sont le système des protéases lysosomales et le système du protéasome, ubiquitine et ATP-dépendant. Cette dernière voie de dégradation joue un rôle important dans la croissance des cellules tumorales et dans la formation de métastases en dégradant par exemple la protéine p53, un suppresseur de tumeurs, les inhibiteurs de kinases dépendantes de cycline telle que les protéines p21 et p27, ou en activant le facteur de transcription NF κ B aux fonctions anti-apoptotiques. Parmi les inhibiteurs de ce système de dégradation connus à ce jour c'est un dipeptide boroné, le PS341 ou bortézomid²⁶⁴.

Les inhibiteurs du protéasome sont des composés actifs contre la MW. L'un des mécanismes d'action les plus importants des inhibiteurs du protéasome est le ciblage de la voie du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). La voie NF- κ B joue un rôle important dans la tumorigenèse plasmocytaire²⁶⁵. Dans la MW, il existe des niveaux constitutifs plus élevés de NF- κ B par rapport aux donneurs sains²⁶⁶.

Le bortézomib était très efficace sur l'inhibition de la translocation nucléaire de NF- κ B, favorisant davantage l'inhibition de la croissance des cellules MW en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. Le bortézomib surmonte la résistance à la destruction des cellules MW induite par le microenvironnement médullaire. Cependant, le bortézomib n'a pas induit de cytotoxicité contre d'autres cellules mononucléées^{267 268}.

En monothérapie le Bortézomid utiliser, avec un schéma bihebdomadaire, les réponses varient entre 60 et 85 % chez les patients en rechute, avec une durée de réponse inférieure à un an, et une toxicité neurologique sévère mais le plus souvent réversible¹⁸.

Dans une étude multicentrique du WMCTG, 27 patients ont reçu du bortézomib deux fois par semaine. Le taux de réponse global (TRG) était de 85% et les réponses se sont produites à la médiane de 1,4 mois. Environ 20% ont développé une neuropathie sensorielle, qui s'est

améliorée après l'arrêt du traitement, Après le traitement, les taux sériques d'IgM dans le sérum ont diminué de 4660 mg / dL à 2092 mg / dL ($p < 0,0001$)²⁶⁹.

Étant donné que le bortézomib entraîne fréquemment une neuropathie périphérique liée au traitement sévère dans la MW, le WMCTG a étudié l'utilisation du carfilzomib, un inhibiteur du protéasome épargnant la neuropathie, associé au rituximab et à la dexaméthasone (CaRD) chez les patients symptomatiques MW au bortézomib et rituximab²⁷⁰.

La thérapie de protocole consistait en carfilzomib IV 20 mg / m² (cycle 1); 36 mg / m² (cycles 2-6) avec 20 mg de dexaméthasone IV les jours 1, 2, 8 et 9; et rituximab 375 mg / m² tous les jours 2 et 9 21 jours. La thérapie d'entretien a suivi 8 semaines plus tard avec carfilzomib IV 36 mg / m² et dexaméthasone IV 20 mg aux jours 1 et 2 et rituximab 375 mg / m² le jour 2 toutes les 8 semaines pendant 8 cycles. Les concentrations sériques médianes d'IgM post-thérapie ont diminué de 3375 à 749 mg / dL ($p < 0,0001$); la maladie de la moelle osseuse a diminué de 60% à 5% ($p < 0,0001$); l'hématocrite est passé de 32,3% à 41,3% ($p < 0,0001$). L'ORR était de 87,1% (1 RC, 10 VGPR, 10 PR et 6 MR) et n'a pas été affecté par le statut de mutation MYD88L265P ou CXCR4WHIM. Avec un suivi médian de 15,4 mois, 20 patients restent sans progression, dont 8 en traitement d'entretien. Le grade supérieur ou égal à 2 toxicités inclut l'hyperlipasémie asymptomatique (41,9%), la neutropénie réversible (12,9%) et la cardiomyopathie chez 1 patient (3,2%) avec de multiples facteurs de risque. Les baisses d'IgA et d'IgG sériques étaient courantes et étaient associées à des infections récurrentes nécessitant un traitement par Ig IV chez plusieurs patients²⁴¹.

B-Agents immunomodulateurs

Les IMiD ont montré leur efficacité dans le traitement du myélome^{271 272}. L'expérience en est encore limitée dans la prise en charge de la MW.

La thalidomide est une substance immunomodulatrice et anti-angiogénique, non myélosuppressive. Plusieurs études ont testé l'utilisation de la thalidomide, seul ou en association à la clarythromycine²⁷³, au rituximab²⁷⁴ ou aux corticoïdes, avec des taux de RP intéressant, variant de 25 à 83%. Avec des anticorps monoclonaux permet d'améliorer la réponse à la maladie tout en évitant les effets secondaires de la chimiothérapie¹⁹¹.

Mais les effets indésirables étaient fréquents, particulièrement la neuro- toxicité périphérique, empêchant l'escalade de dose chez 75% des patients, voire imposant la réduction de la dose initialement prévue chez presque tous les patients. Il a été montré que le thalidomide augmentait significativement l'antibody dependent cell mediated cytotoxicity (ADCC) contre les cellules lymphoplasmocytaires dans la MW, pourtant les taux de réponse n'étaient pas significativement augmentés en association au rituximab. Il est peu probable que le développement du thalidomide se poursuive dans la MW¹⁰⁰.

Le lénalidomide (Revlimid®) est un IMiD plus récent et dont le profil de toxicité est nettement plus acceptable. Une étude de phase II a été conduite testant le lénalidomide à la dose de 25mg/j en combinaison au rituximab, chez des patients présentant une MW en rechute ou réfractaires²⁷⁵.

Une chute brutale de l'hématocrite en médiane de 4,4% était observée au cours des deux premières semaines de traitement pour cinq des 13 patients, non résolutif malgré la baisse de la posologie de lénalidomide. Le mécanisme de cette anémie sévère n'a pas été élucidé. À ce stade, le développement de lénalidomide dans la MW a été suspendu en attendant les résultats d'un deuxième essai clinique d'escalade de dose en monothérapie mené en France dans la MW en rechute¹⁵¹.

C-Les inhibiteurs spécifiques des voies de signalisation :

La voie de signalisation PI3Kinase, incluant Akt, mTOR et PKC, est impliquée dans la survie et la prolifération de plusieurs types de cancer, dont la MW^{276 277}.

La périfosine est un nouvel inhibiteur d'Akt, de la classe des alkylphospholipides. Son activité a été démontrée in vitro et in vivo dans la MW. Une étude de phase II est en cours en monothérapie chez 36 patients avec MW en rechute et réfractaire. Le traitement semble généralement bien toléré avec principalement une toxicité gastro-intestinale, mais il y a peu de réponse et de courtes durées¹⁰⁰.

Une autre étude de phase II est en cours chez des patients présentant une MW en rechute ou réfractaire avec un inhibiteur de mTOR par voie orale, RAD001 (évérolimus). La tolérance semble bonne et les résultats préliminaires sont très encourageants. Everolimus est un

inhibiteur oral de la voie Akt-mTOR, L'inhibition de cette voie conduit à l'apoptose des cellules primaires WM et des lignées cellulaires WM¹⁹⁶.

Soixante patients avec un traitement antérieur de 3 thérapies antérieures ont été traités à l'évérolimus dans une étude conjointe Dana-Farber / Mayo Clinic. L'ORR était de 73%, avec 50% des patients atteignant une réponse majeure. La SSP médiane dans cette étude était de 21 mois. Des toxicités de grade 3 ou plus ont été observées chez 67% des patients, les cytopénies constituant la toxicité la plus fréquente. Une toxicité pulmonaire est survenue chez 5% des patients et des réductions de dose dues à la toxicité sont survenues chez 52% des patients²⁷⁸.

Un essai clinique examinant l'activité de l'évérolimus chez 33 patients non préalablement traités avec MW a été récemment rapporté par le WMCTG qui incluait des biopsies de moelle osseuse en série dans l'évaluation de la réponse. L'ORR dans cette étude était de 72%, incluant des réponses partielles ou meilleures dans 60% des cas. Les patients. Les discordances entre les taux sériques d'IgM, sur lesquelles sont basés les critères consensuels de la réponse, et la réponse à la maladie BM étaient une évaluation commune et compliquée de la réponse. À des évaluations de 6 mois, chez 10 des 22 (45,5%) patients pour lesquels les évaluations de l'IgM sérique et de la MB ont été réalisées, des discordances entre les IgM sériques et la participation à la maladie BM ont été observées. Parmi ces patients, 2 ne présentaient aucun changement et 8 avaient une atteinte accrue de la moelle osseuse malgré une diminution des taux sériques d'IgM. Les teneurs supérieures ou égales à 2 toxicités hématologiques et non hématologiques liées à l'évérolimus étaient principalement hématologiques, comprenant l'anémie (39,4%), la thrombocytopénie (12%) et la neutropénie (18,2%). Les toxicités non hématologiques incluaient des ulcérations buccales (27,3%), qui se sont améliorées avec une solution orale de dexaméthasone et une solution de crachat, et une pneumonite (15%), cette dernière ayant entraîné l'arrêt du traitement chez 5 patients²⁷⁹.

L'enzastaurin est un inhibiteur de PKC β également en cours de phase II dans la MW. La tolérance est acceptable et certaines réponses sont observées¹⁰⁰.

L'Ibrutinib BTK est un inhibiteur irréversible et sélectif de la tyrosine kinase de Bruton, une molécule de signalisation dans la cascade des récepteurs de l'antigène des lymphocytes B qui a été impliquée dans de nombreuses affections malignes des cellules B¹⁹¹, c'est une cible

de la mutation MYD88 L265P, qui conduit à son activation. En outre, l'ibrutinib inhibe la BTK et induit in vitro l'apoptose des cellules MW portant MYD88 L265P²⁸⁰.

Les patients MW symptomatiques qui ont reçu au moins 1 traitement antérieur ont été inclus dans un essai clinique prospectif sur l'innocuité et l'efficacité de l'ibrutinib administré quotidiennement. Le traitement prévu consistait en 420 mg d'ibrutinib par voie orale pendant 2 ans ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Soixante-trois patients, dont 17 atteints d'une maladie réfractaire, ont été inclus. Avec un suivi médian court de 6 cycles, le meilleur ORR était de 81% (4 VGPR, 32 PR et 15 MR), avec un taux de réponse majeur (PR ou better) de 57,1% et une réponse amédienne de 4 semaines. Les toxicités liées au traitement de grade supérieur à 2 comprennent la thrombocytopénie (14,3%) et la neutropénie (19,1%), survenant principalement chez les patients lourdement prétraités. Les réponses ont été influencées par des mutations de CXCR4 chez les patients ayant subi une tumeur génotypique. Le taux de réponse majeur était de 77% pour les patients avec CXCR4 de type sauvage contre 30% chez ceux avec des mutations CXCR4 de type WHIM. Les diminutions des IgM sériques ainsi que les améliorations de l'hémoglobine étaient également plus importantes chez les patients atteints de CXCR4 de type sauvage. Les patients atteints de CXCR4 de type sauvage présentaient également une lymphocytose périphérique accrue après le traitement par l'ibrutinib par rapport à ceux présentant des mutations de type WHIM-like CXCR4²⁸¹.

Les effets indésirables les plus couramment observés avec l'ibrutinib sont une numération globulaire faible, des symptômes gastro-intestinaux, des éruptions cutanées, des spasmes musculaires et de la fatigue¹⁹¹.

D-TLR antagonisme

Les récepteurs Toll-like (TLR) sont des récepteurs de reconnaissance de formes moléculaires associés au pathogène du système immunitaire inné. TLR7 / 9, qui sont exprimés dans les cellules B humaines, répondent à des ligands à base d'ADN et d'ARN en initiant une cascade de signalisation médiée par NF- κ B, IRAK1 / 4, BTK et JAK / STAT²⁸².

Des ligands à base d'ADN et d'ARN pour TLR7 / 9 sont également générés en tant que motifs moléculaires associés aux dommages dans certaines maladies auto-immunes et malignités. MYD88 est une molécule clé de l'adaptateur dans la signalisation TLR. Elle

entraîne la surexpression de la signalisation TLR7 / 9, favorisant la survie et la prolifération des cellules cancéreuses²⁶³.

Les données précliniques ont montré que l'IMO-8400 inhibe la signalisation cellulaire et réduit la croissance tumorale dans les modèles WM et DLBCL hébergeant la mutation MYD88 L265P. Dans un essai de phase 1 chez des sujets sains, l'administration sous-cutanée d'IMO-8400, un antagoniste du TLR / 9, a montré une tolérance par une ou plusieurs doses²⁸³. sans effets indésirables graves liés au traitement ni interruption du traitement médicamenteux. Les seuls effets indésirables liés au traitement étaient les réactions au site d'injection²⁸⁴.

E-Antagonisme BCL2

La famille de protéines du lymphome B à cellules B (BCL2) est au centre de la régulation de l'apoptose. L'apoptose se produit par l'activation de deux voies, la voie extrinsèque, déclenchée par l'activation des récepteurs de mort cellulaire à la surface, et la voie intrinsèque, suivie par la perturbation de l'intégrité de la membrane mitochondriale. Des études ont montré que la voie intrinsèque est étroitement contrôlée par les protéines de la famille BCL2²⁸⁵.

L'analyse de l'expression génique a démontré que le BCL2 était surexprimé dans les compartiments des cellules B et plasmocytaires chez les patients MW par rapport aux donneurs sains²⁸⁶.

Par analyse cytométrique, la surexpression de la protéine BCL2 a été confirmée dans une étude espagnole sur 60 cas répondant à des critères pathologiques pour la MW²⁸⁷. Plus récemment, le séquençage du transcriptome a révélé une surexpression de BCL2 dans des échantillons de patients atteints de MW, quel que soit le statut mutationnel de MYD88 ou CXCR4, suggérant un mécanisme pathophysiologique indépendant²⁸⁸.

Les antécédents d'inhibiteurs du BCL2, bien qu'actifs, ont entraîné une thrombocytopénie dose-dépendante qui a limité le développement clinique^{289, 290}. Pour contourner ce défi, une structure unique de co-cristal de petite molécule BCL2 a été utilisée pour concevoir le venetoclax (ABT-199), un inhibiteur sélectif de BCL2 de première classe. En plus de montrer l'efficacité préclinique dans les lignées cellulaires indépendantes du BCL2 et les modèles de

xénogreffe tumorale, le venetoclax a montré une activité immédiate chez les patients atteints de tumeurs malignes lymphoïdes réfractaires tout en provoquant seulement des changements mineurs dans la numération plaquettaire²⁹¹.

Dans les lignées cellulaires MW, le venetoclax était capable d'induire un taux d'apoptose plus élevé que l'ibrutinib. Venetoclax non seulement induit une apoptose plus élevée dans les lignées cellulaires mutées par CXCR4, mais le niveau d'apoptose est similaire à celui du type sauvage, ainsi que des cellules conçues pour exprimer la mutation non-sens CXCR4 S338X. Venetoclax a montré une synergie contre les cellules MW lorsqu'il est associé à l'ibrutinib^{292, 293}.

Sur le plan clinique, le venetoclax a montré une activité dans la LLC et un syndrome de lyse tumorale induit chez 3 des 56 patients au cours de la phase d'augmentation de la dose de l'étude²⁹⁴. Après ajustement de l'augmentation des doses, aucun syndrome de lyse tumorale n'a été observé chez 60 patients pendant la phase d'expansion. L'ORR était de 79%, avec des réponses chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque telles que la délétion 17p. Des rémissions complètes ont été observées chez 20% des patients²⁸⁰.

Venetoclax a récemment obtenu l'approbation de la FDA pour le traitement des patients atteints de LLC avec délétion 17p qui ont reçu au moins un traitement antérieur²⁹⁵. Dans une étude de phase I chez des patients atteints de LNH, 3 patients sur 4 ayant une MW ont présenté une réponse, incluant une RC chez 1 patient²⁹⁶.

Une étude de phase II sur le venetoclax chez des patients atteints de MW en rechute / réfractaire est en cours (NCT02677324). L'oligonucléotide d'ADN simple brin ciblé BCL2 PNT2258 est complémentaire d'une région en amont du gène BCL2 et a été encapsulé dans des liposomes amphotères et a montré une activité contre les cellules malignes solides et hématologiques contrôlées par BCL2²⁹⁷.

F-Traitement anti-CD38

L'expression de surface CD38 est présente sur de nombreux types de cellules dans différents tissus y compris des sous-ensembles de lymphocytes B et T. L'expression marquée de CD38 a été démontrée sur des cellules plasmatiques. Fait intéressant, aucune expression de

CD38 n'a été détectée sur des cellules souches pluripotentes (précoces) CD34+, alors que des cellules CD34+ plus matures (intermédiaires) expriment CD38²⁹³.

Dans WM, un composant substantiel du clone malin (40e70%) exprime CD38^{298 299}. Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain IgG1k qui cible le CD38. Les mécanismes d'action potentiels ont été étudiés dans des études in vitro et in vivo. Les résultats indiquent que la cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) sont des mécanismes d'action majeurs pour le daratumumab²⁹³.

La destruction demi-maximale des cellules de myélome in vitro par le CDC et l'ADCC s'est produite à des niveaux d'anticorps d'environ 0,1 mg / mL et 0,03 mg / mL, respectivement. Des essais dans le modèle de lymphome xénogreffe chez des souris immunodéficientes sévères ont montré que le daratumumab inhibe puissamment la croissance in vivo de cellules tumorales exprimant CD38 à des concentrations de 0,5 mg / kg. Des données récentes soutiennent que le traitement par le daratumumab était associé à une expansion des cellules cytotoxiques auxiliaires et CD4+T et à une augmentation de la clonalité du répertoire des récepteurs des lymphocytes T, ce qui pourrait améliorer les réponses cytotoxiques des lymphocytes T³⁰⁰.

Que les répondeurs au daratumumab ont augmenté les réponses des cellules T aux virus et aux allo-antigènes, ce qui suggère une régulation positive de la réponse immunitaire antitumorale. De tels changements dans l'expansion des lymphocytes T sont plus évidents chez les répondeurs que chez les non-répondeurs au daratumumab. Dans une étude de phase I / II, les patients atteints de myélome récidivant / réfractaire ont été exposés à des doses croissantes de daratumumab³⁰¹. Les patients ont reçu des thérapies amédianof4prior et 80% des patients avaient une maladie réfractaire à la dernière thérapie reçue. Plus de 60% des patients étaient réfractaires au bortézomib et à la lénalidomide, et 76% avaient reçu une greffe de cellules souches autologues (TCAS). L'ORR dans cette étude était de 36% chez les patients ayant reçu des doses de 16 mg / kg avec une SSP médiane de 5,6 mois. Les réactions liées à la perfusion (IRR) étaient l'expérience de 70% des patients, mais 1% avaient des IRR de grade 3. La pneumonie et la thrombocytopénie étaient des EI de grade 3 ou 4 observés chez > 5%

des patients. Une étude multicentrique de phase II a porté sur 106 patients atteints de myélome ayant reçu 16 mg / kg de daratumumab³⁰².

L'anémie et la fatigue étaient les effets indésirables les plus fréquents. Aucun effet indésirable lié au médicament n'a entraîné l'arrêt du traitement. Sur la base de ces données, la FDA a accordé une approbation accélérée pour le traitement du daratumumab chez les patients atteints de myélome ayant reçu au moins 3 traitements antérieurs. Le daratumumab est le premier anticorps monoclonal approuvé pour le traitement du myélome. D'autres anticorps monoclonaux anti-CD38 en cours de développement sont l'isatuximab (NCT01084252) et le MOR202 (NCT01421186). Dans des études précliniques, l'isatuximab a montré une cytotoxicité directe sur les cellules myélomateuses par de multiples mécanismes d'action, notamment la mort cellulaire induite par les caspases et les lysosomes³⁰³.

Dans les premières études, la dose maximale tolérée d'isatuximab n'a pas été atteinte. Une réponse positive a été observée chez 33% des patients. Les réactions d'infiltration ont été observées chez 39% des patients, même après une prémédication, bien que les réactions aient été de grade 1 et 2 et se sont produites uniquement lors de la première perfusion. MOR202 a montré qu'il induisait la mort cellulaire par ADCC et ADCP. Une étude en cours sur le myélome a montré que MOR202 était bien toléré³⁰⁴.

La dose maximale tolérée n'a pas été atteinte. Des réactions à la perfusion ont été observées chez 31% des patients lorsque MOR202 a été administré sans dexaméthasone mais n'a pas été observé lors de l'administration de dexaméthasone²⁹³.

g-Traitement anti-CXCR4

Des études de séquençage du génome entier ont rapporté la survenue de mutations somatiques récurrentes du gène CXCR4 chez environ 30 à 40% des patients MW³⁰⁵³⁰⁶. Ces mutations somatiques se produisent dans le domaine C-terminal, et sont similaires à ceux observés chez les patients avec syndrome WHIM (verrues, hypogammaglobulinémie, infections et myélokathexis)³⁰⁷.

Ces mutations régulent la signalisation de CXCR4 par son ligand CXCL12 (SDF-1a)³⁰⁸. Chez les patients MW, deux mutations CXCR4 se produisent: mutations non-sens et décalage

du cadre³⁰⁹. Plus de 30 types différents de mutations CXCR4 ont été décrits, et chez environ 30% des patients MW, plusieurs mutations CXCR4 ont été identifiées³¹⁰.

Des études précliniques supplémentaires ont montré que les cellules MW ont augmenté l'expression de CXCR4 ainsi que son ligand CXCL12³¹¹. L'inhibition de CXCR4 par plerixafor (AMD3100) abroge la migration endothéliale des cellules MW et inhibe l'adhésion des cellules MW à la fibronectine.

En décembre 2008, la FDA a approuvé l'utilisation de plerixafor en combinaison avec un facteur stimulant les colonies de granulocytes pour mobiliser des cellules souches hématopoïétiques pour la collecte et la transplantation autologue ultérieure chez des patients atteints de lymphome et de myélome³¹². Plerixafor a été impliquée chez des patients atteints du syndrome WHIM³¹³.

Dans cette étude, 3 patients ont injecté du plerixafor deux fois par jour pendant 6 mois, entraînant une augmentation des leucocytes circulants, bien que les taux d'immunoglobulines n'aient pas été complètement rétablis. Aucun événement indésirable lié au médicament n'a été observé. Des études in vitro avec l'anticorps monoclonal IgG4 anti-CXCR4 totalement humain ulocuplumab (BMS-936564) ont montré qu'il se lie à une faible affinité nanomolaire avec des cellules exprimant CXCR4, bloque la liaison de SDF-1 à CXCR4 et inhibe la migration³¹⁴.

Comme monothérapie ulocuplumab exerce une activité antitumorale contre les modèles de leucémie, de lymphome et de xénogreffe de myélome. L'ulocuplumab, mais pas le plerixafor, induisait une apoptose dans les cellules de la LLC à des concentrations nanomolaires en présence ou en l'absence de cellules stromales³¹⁵.

Ulocuplumab, similaire à plerixafor, inhibait l'activation du CXCR4 et la migration dans les cellules CLL. L'effet de l'ulocuplumab ne nécessite pas d'activation de la caspase. D'autres composés anti-CXCR4 en développement clinique comprennent BKT140 (NCT01010880) et LY2624587 (NCT01139788)^{316 317}.

H-Inhibition de l'assemblage de Myddosome

La dimérisation de MYD88 est nécessaire pour l'assemblage du Myddosome, une structure composée de dimères MYD88 qui recrute et active IRAK1 / 2/4. Le complexe

MYD88: IRAK4: IRAK1 / 2 peut alors déclencher la croissance canonique de NF-kB et la signalisation de survie^{318 319 320}. Les Myddosome peut également activer BTK, qui peut promouvoir la signalisation NF-kB canonique dans les cellules MYD88 WM mutées²⁸⁹.

La protéine MYD88 composé d'un domaine de mort N-terminal (DD) englobant les acides aminés 40e119, un domaine de liaison intermédiaire (ID) qui couvre les acides aminés 120 e 173, et un domaine C-terminal Toll / récepteur IL1 (TIR) qui englobe les acides aminés 174 e 309. Lors de la liaison du ligand à TLR / IL1R, le domaine TIR facilite la liaison au complexe récepteur et favorise la dimérisation de MYD88. Contrairement aux MYD88 natifs, la protéine MYD88 mutée peut s'assembler sans stimulation externe et déclencher l'activation constitutive de NFkB^{288 289 321}.

Des études récentes sur les monocytes humains ont montré que des mutations du GRI196 interféraient avec la dimérisation MYD88 médiée par TIR, le recrutement IRAK et l'activation réduite de NF-kB³²².

De récentes études précliniques ont évalué la transduction médiée par le vecteur de minipeptides ciblant les cellules Glu 196 à WM³²³. L'expression de MYD88181202 a bloqué la croissance de cellules MW mutées par MYD8, mais n'a pas eu d'impact sur la croissance des cellules MYD88 WT. D'autres mini-peptides ciblant Ser257 et Arg301 codant pour MYD88256292 et MYD88295302 ont également été évalués, mais ont montré une faible induction de l'apoptose et une réduction de la signalisation pro-survie sans effet inhibiteur de croissance significatif. Fait intéressant, la transduction des mini-peptides MYD884085 était associée à une augmentation de l'apoptose, à une inhibition de la croissance soutenue ainsi qu'à une réduction de l'activation de IRAK1 et NF-kB. Des efforts pour développer des peptides agrafés et des peptides peptidiques imbriqués sur un assemblage de Myddosome sont basés sur ces résultats²⁹³.

I-IRAK1 / 4 inhibition

MYD88 L265P active plusieurs voies de signalisation en aval, y compris BTK et IRAK1 / IRAK4 qui favorisent la croissance et la survie des cellules malignes^{288 289}.

Ibrutinib cible BTK, et montre tous les taux de réponses cliniques majeures, mais aucune réponse complète, indiquant une survie alternative de signalisation. L'analyse du flux sanguin

de cellules lymphoplasmocytaires de moelle osseuse prélevées chez des patients MW après plus de 6 mois de traitement continu par l'ibrutinib a montré une IRAK1 et une IRAK4 très actives, mais pas de BTK. Ces résultats ont poussé l'étude de l'impact relatif de IRAK1 et IRAK4 sur la survie des cellules MW³²⁴.

En utilisant la transduction lentivirale, nous avons identifié des shRNA qui ont produit des niveaux similaires de réduction protéique par Western Blot pour IRAK1 et IRAK4. Comparé au vecteur de contrôle brouillé, le knockdown d'IRAK1 ou IRAK4 a produit une diminution de la survie des cellules tumorales dans les cellules mutées MYD88. Le traitement des cellules MW primaires prélevées chez des patients non traités, des patients sous ibrutinib, ainsi que des lignées de cellules MW mutées MYD88 avec ibrutinib et IRAK4 / IRAK1 inhibent la signalisation NF- κ B. L'inhibiteur IRAK4 PF-06650833 est en cours d'évaluation chez des sujets sains (NCT02485769)²⁹³.

5-Transplantation de cellules souches

L'utilisation de la thérapie de transplantation de cellules souches (SCT) a également été explorée chez des patients atteints de MW. De nombreuses petites séries de patients ont déjà été rapportées pour des expériences autologues et allogéniques, avec des résultats variables¹⁵¹.

Les greffes allogéniques, à conditionnement standard ou atténué, devraient être réservées à des évaluations dans le cadre d'essais cliniques, compte tenu du haut risque de morbidité et de mortalité chez ces patients^{325 326 327}.

Des études ont montré de bons résultats avec l'HCT autologue, en effet, l'HCT autologue était généralement bien tolérée, avec une mortalité sans rechute d'environ 4% à 1 an. Les taux de survie sans progression et de survie globale à 5 ans étaient de 39,7% et de 68,5%, respectivement. Des résultats similaires ont été rapportés par d'autres groupes.⁹ Bien que de bons résultats puissent encore être observés chez les patients ayant reçu plusieurs traitements antérieurs et chez ceux considérés comme réfractaires au traitement au moment de la greffe, ces deux facteurs nuisent aux résultats escomptés¹⁹¹.

Pour les patients qui sont candidats à un traitement de transplantation autologue, l'exposition à un traitement continu au chlorambucil ou à un analogue de nucléoside devrait

être limitée en raison du risque de lésion des cellules souches. L'utilisation d'analogues nucléosidiques peut également augmenter le risque de transformation histologique pour la diffusion de lymphomes à grandes cellules B ainsi que pour la myélodysplasie et la leucémie myéloïde aiguë²⁰⁰.

6-Stratégies thérapeutiques¹⁸

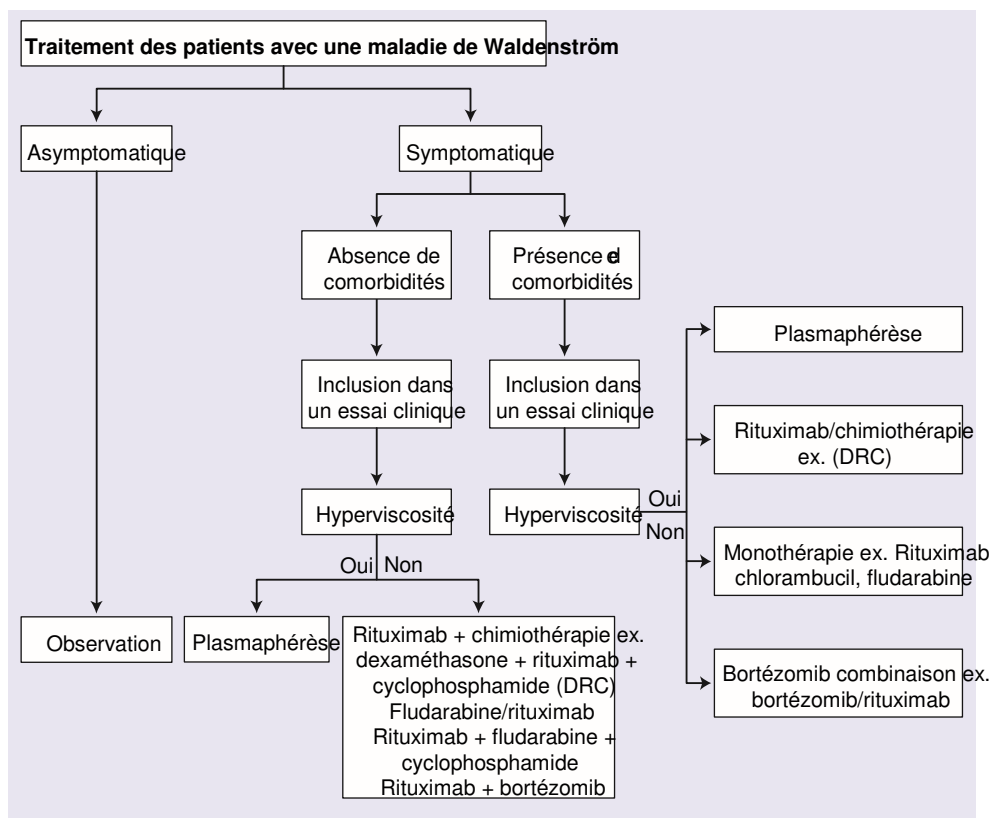


Figure 2 Arbre décisionnel. Traitement de première ligne des patients avec une maladie de Waldenström.

Le traitement de choix pour la première ligne dépend des comorbidités du patient, de l'existence ou non d'un syndrome d'hyperviscosité qui nécessite d'associer aux plasmaphérèses un traitement ayant une action rapide, d'un éventuel projet d'autogreffe de cellules souches périphériques. Chez Le patient sans comorbidité, le gold standard est une association rituximab avec chimiothérapie (cyclophosphamide et/ou analogues des purines) ou en association avec le bortézomib. Certaines associations sont plus toxiques (RFC) et ne peuvent être utilisées que chez les patients sans comorbidité ou chez lesquels un prélèvement

de cellules souches n'est pas envisagé. Le bortézomib doit être utilisé chez les patients sans neuropathie. Pour les patients avec comorbidités, une association peu toxique comme rituximab + cyclophosphamide ou rituximab + bortézomib est recommandée. Si une monothérapie est envisagée (traitement par voie orale, à domicile), la fludarabine doit être préférée au chlorambucil si le patient a une fonction rénale normale. Les patients candidats à une autogreffe doivent être prélevés avant une exposition prolongée aux analogues de purines et aux alkylants. Pour les patients en rechute, le même traitement peut être repris si la durée de la réponse est supérieure à un an.

Dans le cas contraire, un changement de drogue est nécessaire. L'association rituximab + bendamustine est un traitement qui peut être proposé même chez les patients avec une fonction rénale altérée. L'autogreffe doit être envisagée chez des patients jeunes, en rechute ou réfractaires.

La meilleure connaissance des facteurs pronostiques permettra d'envisager plus précocement une intensification (allogreffe ou autogreffe) chez des patients jeunes à haut risque.

7-Thérapie d'entretien :

Le rôle du rituximab d'entretien chez les patients MW après une réponse à un traitement contenant du rituximab a été examiné dans une étude rétrospective examinant les résultats de 248 patients WM rituximab naïve qui ont été observés ou ont reçu un traitement rituximab³²⁸.

Dans cette étude, réponses catégoriques ont été améliorées chez 16 des 162 patients (10%) observés et chez 36 des 86 patients (41,8%) ayant reçu un rituximab d'entretien après un traitement d'induction. Les deux PFS (56,3 vs 28,6 mois) et OS (> 120 vs 116 mois) étaient plus longs chez les patients qui ont reçu l'entretien rituximab. Une amélioration de la SSP était évidente malgré l'état antérieur du traitement, l'induction par le rituximab seul ou en association. La meilleure réponse IgM sérique était plus faible et l'hématocrite plus élevé chez les patients recevant le rituximab d'entretien. Parmi les patients recevant le rituximab d'entretien, un nombre accru d'événements infectieux, principalement la sinusite et la bronchite, ont été observés, bien que principalement le grade 1 ou 2¹⁵¹.

L'examen exploratoire du rôle du rituximab de maintenance a été initié par le groupe allemand STiL; 162 patients ont reçu jusqu'à 6 cycles de Benda-R, et les répondeurs ont été randomisés pour l'observation ou l'entretien rituximab tous les 2 mois pendant 2 ans. L'inscription pour cette étude est terminée et les résultats de la réponse pour la maintenance sont attendus³²⁹.

À l'heure actuelle, des preuves insuffisantes étayent l'utilisation du rituximab de maintenance³³⁰.

8-Impact du traitement sur les compartiments mw:

Les options thérapeutiques standard actuelles dans la MW (comprennent le bendamustine-rituximab (BR),³³¹ le dexaméthasone, le rituximab et le cyclophosphamide (DRC)³³², ibrutinib ± rituximab⁹³ et les traitements à base de fludarabine)^{333 334}.

La plupart de ces traitements se concentrent sur l'éradication du compartiment lymphoplasmocytaire, conduisant à des taux de CR de 0-7%, ce qui indique que ce compartiment est peu susceptible d'être le seul contributeur à la pathogenèse de la maladie¹⁹¹.

Des informations précieuses ont été obtenues à partir de l'analyse des tissus après traitement. La première de ces preuves a été publiée par Goteri. en 2006. Il a étudié les biopsies de moelle osseuse de patients atteints d'un lymphome à lymphocytes B post-rituximab et noté la présence de plasmocytes monotypiques chez deux patients atteints de lymphome lymphoplasmocytaire³³⁵.

Varghese et al, ont démontré la présence de plasmocytes monotypiques par immunohistochimie chez cinq patients MW traités par fludarabine ± cyclophosphamide. Ils ont émis l'hypothèse que la présence d'IgM sériques persistantes chez ces patients après le traitement pourrait être attribuée aux plasmocytes monotypiques résiduels³³⁶.

Dans une étude portant sur 41 cas, Barakat et al, ont montré que 39 cas avaient une maladie persistante après chimiothérapie, et 10 d'entre eux avaient des cellules monotypiques résiduelles qui représentaient 0,5-46% de la cellularité de la moelle osseuse, et persistaient jusqu'à 50 mois après la chimiothérapie³³⁷.

La plupart de ces études ont simplement démontré la présence de cellules CD138 + sur l'analyse immunohistochimique après le traitement initial, sans preuve évidente de la présence de la mutation MYD88. Ceci a été fourni dans un article définissant le rôle et l'impact de la sélection de cellules B récemment publiée. Ils ont comparé MYD88 sur AS-PCR à partir de cellules CD19 + sélectionnées appariées et de moelle osseuse non sélectionnée chez 112 patients et ont trouvé une concordance de 93% entre les deux séries de résultats. Sur les huit cas avec des résultats discordants, deux se sont révélés positifs à MYD88 dans les cellules CD19 + sélectionnées, mais pas dans la moelle osseuse non sélectionnée. Ceci pourrait être attribué à de très faibles taux de lymphocytes monotypiques dans la moelle osseuse et à un manque de sensibilité du test AS-PCR. De manière intéressante, dans les six cas fortement prétraités qui étaient MYD88 positifs sur des cellules non sélectionnées mais négatifs sur des cellules B sélectionnées CD19 +, ils pouvaient démontrer des cellules plasmatiques monotypiques résiduelles. Ils ont émis l'hypothèse que la sélection CD19 + n'a pas réussi à isoler les cellules plasmatiques monotypiques chez ces patients³³⁸.

Ces études fournissent des preuves corroboratives de la nécessité d'éradiquer le compartiment des cellules plasmatiques dans la MW. Des signes de maladie résiduelle et de plasmocytes monotypiques résiduels chez les patients MW après traitement ciblent et éradiquent la population lymphoplasmocytaire avec le rituximab, un anticorps monoclonal contre la protéine CD20, suggérant un rôle des cellules plasmatiques dans la pathogenèse de la MW (Fig. 5). Nous soulignons la nécessité d'incorporer une thérapie d'épuisement des cellules plasmatiques soit simultanément avec la thérapie d'épuisement des cellules B, soit de manière séquentielle, pour approfondir les réponses cliniques et améliorer les résultats cliniques chez les patients MW¹⁹¹.

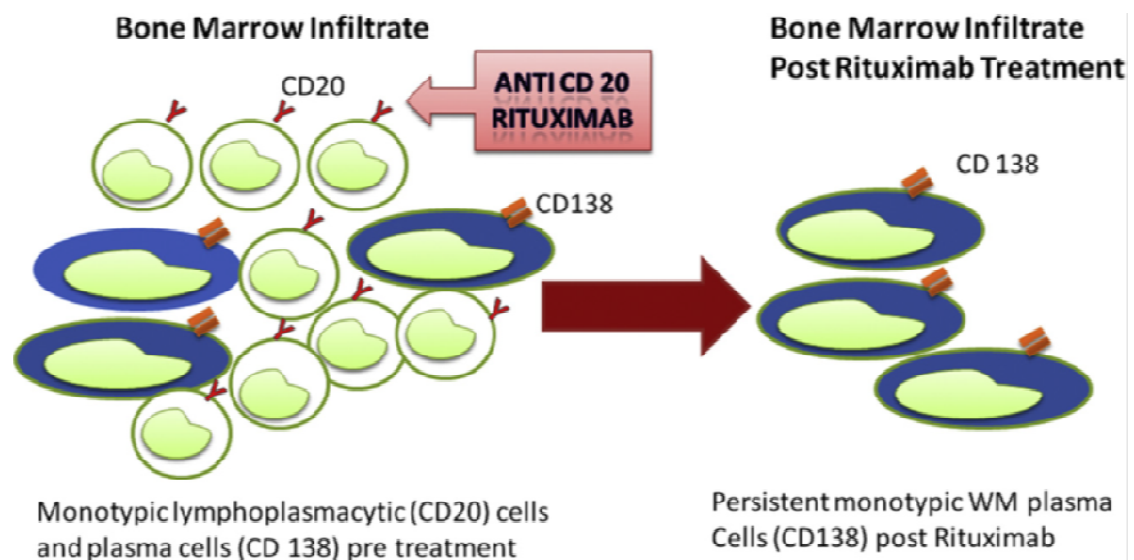
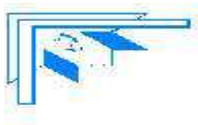


Figure 20- Eradication of monotypic lymphoplasmacytic cells with first line treatments and persistence of monotypic plasma cells. Regimens containing rituximab, a monoclonal antibody against CD20, eradicate clonal lymphocytic populations. However, clonal plasma cells persist post-treatment and cause persistent secretion of IgM.

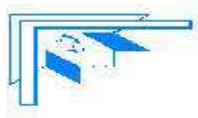


CONCLUSION



La compréhension de la pathogénie et des altérations moléculaires qui surviennent dans la MW ont réellement progressé ces dernières années. De nouveaux traitements ciblés et des anti- corps monoclonaux ont été testés dans des essais de phase II précoces. D'autres essais sont nécessaires pour pouvoir établir une utilisation optimale de ces nouveaux agents, en monothérapie ou en combinaison.

Chez les patients jeunes, le but est le meilleur contrôle possible de la maladie et une stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs pronostiques, Chez les patients âgés, le but est de préserver une bonne qualité de vie, avec des traitements efficaces mais peu toxiques.



RÉSUMÉS



RESUME

Titre :MALADIE DE WALDENSTRÖME : AVANCEES ACTUELLES.

Auteur :YAZGHI-MOUBACHIR Nassira.

Mots clés:Immunoglobuline monoclonal M, viscosite, lymphoplasmocytes.

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse par des lymphoplasmocytes et un pic monoclonal de type IgM.

L'étude du réarrangement de la chaîne lourde des immunoglobulines suggère que la cellule tumorale est issue d'un lymphocyte B mémoire IgM. Les mutations MYD88L265P et CXCR4 sont considérées comme un événement fondateur dans cette hémopathie, La délétion du bras long du chromosome 6, est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente. Est observée chez un tiers des patients.

Les manifestations cliniques sont liées à l'infiltration tumorale et/ou aux propriétés physico chimiques ou auto anticorps de l'IgM.

Le traitement n'est débuté que chez les patients symptomatiques. Les principales options thérapeutiques comprennent les agents alkylants, les analogues nucléosidiques et le rituximab, en monothérapie ou en association, De nombreuses autres molécules et des anticorps monoclonaux sont en cours d'expérimentation et semblent prometteurs.

ABSTRACT

Title :The Disease of Waldenström: Current Developments

Author :YAZGHI-MOUBACHIR Nassira

Keywords :Monoclonal immunoglobulin M, viscosity, lymphoplasmocytes.

The disease of Waldenström is a syndrome lymphoprolifératifs B characterized by a seepage of bone marrow by lymphoplasmocytes and a monoclonal peak of type IgM.

The study of the rearrangement of the heavy chain of the immunoglobulines suggests that the tumorale cell comes from a lymphocyte B memory IgM. Mutations MYD88L265P and CXCR4 are considered to be a founder event in this hémopathie, the deletion of the arm along the chromosome 6, is cytogénétique most frequent anomaly.

Les manifestations cliniques sont liées à l'infiltration tumorale et/ou aux propriétés physico chimiques ou auto anticorps de l'IgM.

The treatment is started only at the symptomatic patients. Main therapeutic options consist of the agents alkylants, analogues nucléosidiques and the rituximab, in monotherapy or in association, other numerous molecules and of monoclonaux antibodies are under way of experimentation and seem promising.

ملخص

العنوان: مرض والدينستروم : التطورات الحالية.

المؤلف: نصيرة يازغي مباشر.

الكلمات الأساسية: الغلوبولين المناعي أحادي النسيلة M، الزوجة، الخلايا الليمفاوية.

مرض والدينستروم هو متلازمة تكاثري لمفي. يتميز بتسلل نخاع العظم بواسطة الخلايا الليمفاوية معذرة أحادية النسيلة نوع إيجم.

دراسة إعادة ترتيب السلاسل الثقيلة تشير إلى أن الخلية السرطانية مشتقة من اللمفاوية المناعية الذاكرة B، الطفرات MYD88L265P و CXCR4 تعتبر كحدث مؤسس في هذا الاعتلال، كما أن حذف الذراع الطويلة من الكروموسوم 6 يعتبر الشذوذ الخلوي الأكثر شيوعاً الذي تمت ملاحظته عند ثلث المرضى.

المظاهر السريرية متعلقة بتسلل الورم و / أو الخصائص الفيزيوكيميائية أو خاصية الأجسام المضادة من نوع إيجم .

يبدأ العلاج فقط عند المرضى الذين يعانون من الأعراض و تشمل الخيارات العلاجية الرئيسية : عوامل الأكللة، النظائر النوكليوسيدية و الريتوكسيما. وحيدة أو في تركيبة . في حين أن العديد من الجزيئات الأخرى و الأجسام المضادة وحيدة النسيلة يجري تجريبها و تبدو واعدة.

REFERENCES

- 1 **Les gammopathies monoclonales et exploration biochimique**, cours de pharmacie 3eme année .partie historique.
- 2 Waldenström J. Incipient myelomatosis or “**essential hyperglobulinemia with fibrinogenopenia**” – a new syndrome? *Acta Med Scand* 1944; 117:216–47.
- 3 Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. 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; 17:3835–49.
- 4 V. Leblond, **actualités sur la maladie de Waldenström**. Synthèse de communication en séance plénière: gammopathies monoclonales ; 5 NOV 2013.
- 5 Véronique Leblond, Karim Maloumb, Magali Le Garff-Tavernier, Frédéric Davib, Florence Nguyen-Khac, **La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie, HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES B MATURES**, revu francophone des laboratoires – Mai 2013 - N°452.
- 6 **Abrégé d'hématologie**: Abrégé d'hématologie par Bernard J., Leé J.P. Clauvel J.P. et Rain J. D. Masson Editeurs, Paris, 1971.
- 7 Anne Plonquet, **Différenciation lymphocytaire B normale**, revu francophone des laboratoires – Mai 2013 - N°452.
- 8 Medina KL, Pongubala JM, Reddy KL, et al. **assembling a gene regulatory network for specification of the B cell fate**. *Dev Cell* 2004; 7(4):607-17.
- 9 Welinder E, Ahsberg J, Sigvardsson M. **B-lymphocyte commitment: identifying the point of no return. Vaccination against encapsulated bacteria in humans: paradoxes**. *Semin Immunol* 2011; 23(5):335-40. Epub 2011 Sep 23.
- 10 Hendriks RW, Middendorp S. **The pre-BCR checkpoint as a cell- autonomous proliferation switch**. *Trends Immunol* 2004; 25(5):249-56.

-
- 11 Vale AM Schroeder HW Jr. **Clinical consequences of defects in B-cell development.** J Allergy Clin Immunol 2010; 125(4):778-87. Review.
- 12Vale AM Schroeder HW Jr. **Clinical consequences of defects in B-cell development.** J Allergy Clin Immunol 2010; 125(4):778-87. Review.
- 13McHeyzer-Williams LJ, Driver DJ, McHeyzer-Williams MG. **Germinal center reaction.** Curr Opin Hematol 2001; 8(1):52-9.
- 14Manser T. **Textbook germinal centers** J Immunol 2004; 172(6): 3369-75
- 15ALI EL-AYOUBI, JAMES Q. WANG,NADINE HEIN AND DIPTI TALAULIKAR.**Role of plasma cells in Waldenström macroglobulinaemia**,Pathology (- 2017), pp. 1–9 .
- 16S. Poulaina, 1, M. Wemeaub, 1, S. Balkaranb, B. Hivertb, A. Hautecoeur, J. Rossignolb, J. Fernandez, A. Daudignona, C. Roumierb, V. Soenenb, P. Lepelleyb, J.-L. Laib, P. Morelc, X. Leleub,**Carrefour des spécialités Macroglobulinémie de Waldenström .Waldenström's macroglobulinemia**, La Revue de médecine interne 31 (2010) 385–394.
- 17 Véronique Leblond, Karim Maloumb, Magali Le Garff-Tavernier, Frédéric Davi, Florence Nguyen-Khac,**La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie**, revue francophone des laboratoires. MAI 2013 - N°452-73.
- 18 V. Leblond,**Maladie de Waldenström ou macroglobulinémie** EMC Traité de Médecine Akos.
- 19V. Leblond,**Actualités sur la maladie de Waldenström**, La Revue de médecine interne 34S (2013) A6–A10.
- 20 Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. **Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia.** Semin Oncol 2003;30:110-115.
- 21Remstein ED, Hanson CA, Kyle RA, et al. **Despite apparent morphologic and immunophenotypic heterogeneity, Waldenstrom's macroglobulinemia is consistently composed of cells along a morphologic continuum of small lymphocytes, plasmacytoid lymphocytes, and plasma cells.** Sem Oncol 2003 ; 30:182-6.
- 22 San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, et al. **Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia.** Semin Oncol 2003 ; 30:187-95.

-
- 23 R. Berger , F. Nguyen-Khac ,EMI0210 Inserm, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue des Sèvres, 75015 Paris, France b UPMC, service d’hématologiebiologique, hôpitalPitié–Salpêtrière, université Paris-6, Paris, France, **Anomalies chromosomiques et macroglobulinémie de Waldenström Chromosomal abnormalities and Waldenström macroglobulinemia**, 28 février 2008
- 24 Bottura C, Ferrari I, Veiga AA. **Chromosomal abnormalities in Waldenström’s macroglobulinemia**. Lancet 1961; 1:1170.
- 25Carbone P, Caradonna F, Granata G, Marceno R, Cavallero M, Barbata G. **Chromosomal abnormalities in Waldenström macroglobulinemia**. Cancer Genet Cytogenet 1992; 61:147–51.
- 26Calasanz MJ, Cigudosa JC, Otero MD, Ferreira C, Ardanaz MT, Fralle A, et al. **Cytogenetic analysis of 280 patients with multiple myeloma and related disorders: Primary breakpoints and clinical correlations**.Genes Chromosomes Cancer 1997; 18:84–93.
- 27Mansoor A, Medeiros LJ, Weber DM, Alexanian R, Hayes K, Jones D, et al. **Cytogenetic findings in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia. Chromosomal abnormalities are associated with the polymorphous subtype and an aggressive clinical course**. Am J Clin Pathol 2001; 116:543–9.
- 28Palka G, Spadano A, Geraci L, Fioritoni G, Dragani A, Calabrese G, et al. **Chromosome changes in 19 patients with Waldenström macroglobulinemia**. Cancer Genet Cytogenet 1987; 29:261–9.
- 29Schop RFJ, Kuehl WM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Price-Troska T, Bailey RJ, et al. **Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immuno- globulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions**. Blood 2002; 100:2996–3001.
- 30Ocio EM, Schop RFJ, Gonzalez B, Van Wier SA, Hernandez-Rivas JM, Gutierrez NC, et al. **6q deletion in Waldenström macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis**. Br J Haematol 2006; 136:80–6.
- 31 Terré C, Nguyen-Khac F, Barin C, Mozziconacci MJ, Eclache V, Léonard C, et al. **Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström macroglobulinemia: a study of 39 cases**. Leukemia 2006; 20:1634–6.
- 32Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA, et al. **Chromosomal aberrations and their**.Blood 2002; 100:2996-3001.

-
- 33Schop RFJ, Jalal SM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Bailey RJ, Kyle RA, et al. **Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression.** *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 132:55–60.
- 34Henry T, Fonseca R. **Genomics and proteomics in multiple myeloma and Waldenström macroglobulinemia.** *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 369–74.
- 35Schop RFJ, Van Wier SA, Xu R, Ghobrial I, Ahmann GJ, Greipp PR, et al. **6q deletion discriminates Waldenström macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance.** *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 169:150–3.
- 36Schop RFJ, Kuehl WM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Price-Troska T, Bailey RJ, et al. **Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immuno- globulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions.** *Blood* 2002;100:2996–3001
- 37Schop RFJ, Jalal SM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Bailey RJ, Kyle RA, et al. **Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression.** *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 132:55–60.
- 38Terré C, Nguyen-Khac F, Barin C, Mozziconacci MJ, Eclache V, Léonard C, et al. **Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström macroglobulinemia: a study of 39 cases.** *Leukemia* 2006; 20:1634–6.
- 39Wong KF. **Waldenström macroglobulinemia with a novel der(8; 17)(q10;q10).** *Cancer Genet Cytogenet* 2003; 141:83–5.
- 40Schop RFJ, Van Wier SA, Xu R, Ghobrial I, Ahmann GJ, Greipp PR, et al. **6q deletion discriminates Waldenström macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance.** *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 169:150–3.
- 41 Schop RFJ, Kuehl WM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Price-Troska T, Bailey RJ, et al. **Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immuno- globulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions.** *Blood* 2002; 100:2996–3001.
- 42 Schop RFJ, Jalal SM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Bailey RJ, Kyle RA, et al. **Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression.** *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 132:55–60.

-
- 43 Terré C, Nguyen-Khac F, Barin C, Mozziconacci MJ, Eclache V, Léonard C, et al. **Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenström macroglobulinemia: a study of 39 cases.** *Leukemia* 2006; 20:1634–6.
- 44 Schop RFJ, Van Wier SA, Xu R, Ghobrial I, Ahmann GJ, Greipp PR, et al. **6q deletion discriminates Waldenström macroglobulinemia from IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance.** *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 169:150–3.
- 45 Schop RFJ, Kuehl WM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Price-Troska T, Bailey RJ, et al. **Waldenström macroglobulinemia neoplastic cells lack immuno- globulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions.** *Blood* 2002;100:2996–3001.
- 46 Fonseca R, Hayman S. **Waldenström macroglobulinaemia.** *Br J Haematol* 2007; 138:700–20.
- 47 Schop RFJ, Jalal SM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Bailey RJ, Kyle RA, et al. **Deletions of 17p13.1 and 13q14 are uncommon in Waldenström macroglobulinemia clonal cells and mostly seen at the time of disease progression.** *Cancer Genet Cytogenet* 2002; 132:55–60.
- 48 Cao XX1, Meng Q1, Cai H1, He TH1, Zhang CL1, Su W2, Sun J3, Li Y4, Xu W4, Zhou DB1, Li J5, **Detection of MYD88 L265P and WHIM-like CXCR4 mutation in patients with IgM monoclonal gammopathy related disease.** [Ann Hematol.](#) 2017 Jun; 96(6):971-976. doi: 10.1007/s00277-017-2968-z. Epub 2017 Mar 9.
- 49 Hunter ZR, Xu L, Yang G, et al. **The genomic landscape of Waldenstrom macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis.** *Blood* 2014; 123: 1637–46.
- 50 Ngo VN, Young RM, Schmitz R, et al. **Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma.** *Nature* 2011; 470: 115–9. 42.
- 51 Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. **Whole Genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) With oncogenic activity in Waldenstrom's macroglobulinemia.** *N Engl J Med* 2012;367:826–33
- 52 Leleu X, Eeckhoutte J, Jia X, et al. **Targeting NF-kB in Waldenstrom macroglobulinemia.** *Blood* 2008; 111: 5068–77.
- 53 Akira S, Takeda K. **Toll-like receptor signalling.** *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499–511.
- 54 Xu L, Hunter ZR, Yang G, et al. **MYD88 L265P in Waldenstrom macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative**

-
- disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction.** Blood 2013; 121:2051–8
- 55Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, et al. **Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms.** Blood 2013; 121: 2522–8.
- 56 Knittel G, Liedgens P, Korovkina D, et al. **B cell-specific conditional expression of Myd88p.L252P leads to the development of diffuse large B cell lymphoma in mice.** Blood 2016; 127: 2732–4.
- 57 Burger JA, Kipps TJ. **CXCR4:a key receptor in the crosstalk between tumor cells and their microenvironment.** Blood 2006; 107: 1761–7.
- 58 Kryczek I, Wei S, Keller E, et al. **Stroma-derived factor (SDF-1/ CXCL12) and human tumor pathogenesis.** Am J Physiol Cell Physiol 2007; 292: C987–95.
- 59 Ngo HT, Leleu X, Lee J, et al. **SDF-1/CXCR4 and VLA-4 interaction regulates homing in Waldenstrom macroglobulinemia.** Blood 2008; 112: 150–8.
- 60Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, et al. **Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenström macroglobulinaemia.** Br J Haematol 2015; 172: 735–44. 58.
- 61 Cao Y, Hunter Z, Liu X, et al. **The WHIM-like CXCR4S338X somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia.** Leukemia 2015; 29: 169–76.
- 62 Gold MR, Matsuuchi L, Kelly RB, et al. **Tyrosine phosphorylation of components of the B-cell antigen receptors following receptor cross- linking.** Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 3436–40.
- 63Reth M. **Antigen receptors on B lymphocytes.** Annu Rev Immunol 1992; 10: 97–121.
- 64 Hombach J, Tsubata T, Leclercq L, et al. **Molecular components of the B-cell antigen receptor complex of the IgM class.** Nature 1990; 343: 760–2.
- 65Reth M. **Antigen receptor tail clue.** Nature 1989; 338: 383–4.
- 66Sanchez M, Misulovin Z, Burkhardt AL, et al. **Signal transduction by immunoglobulin is mediated through Ig alpha and Ig beta.** J Exp Med 1993; 178: 1049–55.
- 67Kurosaki T. **Genetic analysis of B cell antigen receptor signaling.** Ann Rev Immunol 1999; 17: 555–92.

-
- 68 Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. **Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma.** *Nature* 2010; 463: 88–92
- 69 Paiva B, Corchete LA, Vidriales MB, et al. **The cellular origin and malignant transformation of Waldenstrom macroglobulinemia.** *Blood* 2015; 125: 2370–80.
- 70 Chan VW, Meng F, Soriano P, et al. **Characterization of the B lymphocyte populations in Lyn-deficient mice and the role of Lyn in signal initiation and down-regulation.** *Immunity* 1997; 7: 69–81.
- 71 Wang JQ, Jeelall YS, Beutler B, et al. **Consequences of the recurrent MYD88 (L265P) somatic mutation for B cell tolerance.** *J Exp Med* 2014; 211: 413–26.
- 72 Ballester LY, Loghavi S, Kanagal-Shamanna R, et al. **Clinical validation of a CXCR4 mutation screening assay for Waldenstrom macroglobulinemia.** *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: 395–403.
- 73 Tripodo C, Gri G, Piccaluga PP, et al. **Mast cells and Th17 cells contribute to the lymphoma-associated pro-inflammatory microenvironment of angioimmunoblastic T-cell lymphoma.** *Am J Pathol* 2010; 177: 792–802.
- 74 Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH, et al. **Typical Waldenström macroglobulinemia is derived from a B-cell arrested after cessation of somatic mutation but prior to isotype switch events.** *Blood* 2002; 100:1505–7.
- 75 Kriangkum J, Taylor BJ, Reiman T, et al. **Origins of Waldenstrom's macroglobulinemia: does it arise from an unusual B-cell precursor?** *Clin Lymphoma* 2005 ; 5:217–9.
- 76 Gachard N, Parrens M, Soubeyran I, et al. **IGHV gene features and MYD88L265P mutation separate the three zone marginal lymphoma entities and Waldenström macroglobulinemia/ lymphoplasmacytic lymphomas.** *Leukemia* 2012; Sep 4 [Epub ahead of print].
- 77 Kriangkum J, Taylor BJ, Strachan E, Mant MJ, Reiman T, Belch AR, et al. **Impaired class switch recombination (CSR) in Waldenström macroglobulinemia (WM) despite apparently normal CSR machinery.** *Blood* 2006; 107:2920–7.
- 78 Babbage G, Townsend M, Zojer N, Mockridge IC, Garand R, Barlogie B, et al. **IgM- expressing Waldenstrom's macroglobulinemia tumor cells reveal a potential for isotype switch events in vivo.** *Leukemia* 2007; 21:827–30.

-
- 79 Wagner SD, Martinelli V, Luzzatto L. **Similar patterns of V kappa gene usage but different degrees of somatic mutation in hairy cell leukemia, prolymphocytic leukemia, Waldenström's macroglobulinemia, and myeloma.** Blood 1994; 83:3647-53.
- 80 Aoki H, Takishita M, Kosaka M, et al. **Frequent somatic mutations in D and/or JH segments of Ig gene in Waldenström's macroglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with Richter's syndrome but not in common CLL.** Blood 1995; 85:1913-9.
- 81 Chng WJ, Schop RF, Price-troska T, et al. **Gene expression pro- filing of Waldenstrom's macroglobulinemia reveals a phenotype more similar to chronic lymphocytic leukemia than multiple myeloma.** Blood 2006; 108:2755-63.
- 82 Leleu X, Hunter ZR, Xu L, Roccaro AM, Moreau AS, Santos DD, et al. **Expression of regulatory genes for lymphoplasmacytic cell differentiation in Waldenström Macroglobulinemia.** Br J Haematol 2009; 145:59-63.
- 83 Hatjiharissi E, Ngo H, Leontovich AA, Leleu X, Timm M, Melhem M, et al. **Proteomic analysis of Waldenström macroglobulinemia.** Cancer Res 2007; 67:3777-84.
- 84 Roccaro AM, Sacco A, Chen C, et al. **Micro RNA expression in the biology, prognosis, and therapy of Waldenstrom's Macroglobulinemia.** Blood 2009; 113:4391-402.
- 85 Roccaro AM, Sacco A, Chen C, Runnels J, Leleu X, Azab F, et al. **microRNA expression in the biology, prognosis, and therapy of Waldenström macroglobulinemia.** Blood 2009; 113:4391-402.
- 86 Anagnostopoulos A, Eleftherakis-Papaiakovou V, Kastritis E, Tsionos K, Bamias A, Meletis J, et al. **Serum concentrations of angiogenic cytokines in Waldenström macroglobulinaemia: the ration of angiopoietin-1to angiopoietin-2and angiogenin correlate with disease severity.** Br J Haematol 2007; 137:560-8.
- 87 <http://www.sudoc.abes.fr/DB=2.1/SRCH?IKT=12&TRM=19923650X>.
- 88 Ngo HT, Leleu X, Lee J, Jia X, Melhem M, Runnels J, et al. **SDF-1/CXCR4and VLA-4interaction regulates homing in Waldenström macroglobulinemia.** Blood 2008;112:150-8.
- 89 Tournilhac O, Santos DD, Xu L, Kutok J, Tai YT, Le Gouill S, et al. **Mast cells in Waldenstrom's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40signaling.** Ann Oncol 2006;17:1275-82.

-
- 90Tournilhac O, Santos DD, Xu L, Kutok J, Tai YT, Le Gouill S, et al. **Mast cells in Waldenstrom's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40signaling.**Ann Oncol 2006;17:1275–82.
- 91Tournilhac O, Santos DD, Xu L, et al. **Mast cells in Waldenstrom's macroglobulinemia support lymphoplasmacytic cell growth through CD154/CD40 signaling.** Ann Oncol 2006 ; 17:1275-82.
- 92Ho A., Leleu X., Hatjiharissi E, et al. **CD27-CD70 interactions in the pathogenesis of Waldenstrom's Macroglobulinemia.**Blood 2008; 112:4683-9.
- 93Elsawa SF, Novak AJ, Grote DM, et al. **B- lymphocyte stimulator (B-LyS) stimulates immunoglobulin production and malignant B cell growth in WM ;** Blood 2006 ;207:2882-8.
- 94 MoreauAS, SebtiY, DuhamelA, RoccaroAM, CoiteuxV, GastinneT, etal.**Clinical relevance of soluble HLA classI molecules in Waldenström Macroglobulinemia.** Eur J Haematol 2008; 80:503–9.
- 95Ghobrial IM, Gertz MA, Fonseca R. **Waldenstrom macroglobulinaemia.**Lancet Oncol 2003;4:679–85.
- 96 Dimopoulos MA, Panayiotidis P, Moulopoulos LA, Sfikakis P, Dalakas M. **Waldenstrom's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management.** J Clin Oncol 2000;18:214–26.
- 97 Véronique Leblonda, Karim Maloumb, Magali Le Garff-Tavernierb, Frédéric Davib, Florence Nguyen-Khacb**La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie, HÉMATOLOGIE : HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES B MATURES**Revue francophone des laboratoires- MAI 2013 - N°452.
- 98Vijay A, Gertz MA. **Waldenstrom macroglobulinemia.**Blood 2007; 109(12): 5096–103.
- 99Fonseca R, Hayman S. **Waldenstrom macroglobulinaemia.** Br J Haematol 2007;138:700–20.
- 100 S. Poulaina,1, M. Wemeaub,1, S. Balkaranb, B. Hivertb, A. Hautecoeurc, J. Rossignolb, J. Fernandezc, A. Daudignona, C. Roumierb, V. Soenenb, P. Lepelleyb, J.-L. Laib, P. Morelc, X. Leleub,**Waldenström'smacroglobulinemia.**La Revue de médecine interne 31 (2010) 385–394.
- 101Stone MJ, Pascual V. **Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia.** Haematologica 2010 ;95:359-64.

-
- 102Singh A, Eckardt KU, Zimmermann A, Gotz KH, Hamann M, Ratcliffe PJ, et al. **Increased plasma viscosity as a reason for inappropriate erythropoietin formation.** J Clin Invest 1993; 91:251–6.
- 103 V. Leblond,**Maladie de Waldenström ou macroglobulinémie** EMC - Traité de Médecine Akos 4-0150.
- 104Nomura S, Kanoh T. **Localized form of Waldenström’s macroglobulinemia: long-term follow-up study.**Tohoku J Exp Med1987; 153:37—42.
- 105Winterbauer RH, Riggins RC, Griesman FA, et al. **Pleuropul-monary manifestations of Waldenström’s macroglobulinemia.**Chest 1974; 66:368—75.
- 106Major D, Meltzer MH, Nedwich A, et al. **Waldenström’s macroglobulinemia presenting as a pulmonary mass.**Chest 1973; 64:760—2.
- 107King TE, Schwarz MI, Mathew M. **Waldenström’s macroglobulinemia: report of a case with pulmonary involvement and recurrent pneumococcal sepsis after pneumococcal vaccination.**J Natl Med Assoc 1984; 76:184—6.
- 108Kobayashi H, Ii K, Hizawa K, et al. **Two cases of pulmonary Waldenström’s macroglobulinemia.**Chest 1985; 88:297—9.
- 109C.-M. Monnet, N. Favrolt, J.-N. Bastie,M.-L. Chrétien, F. Benoit, C. Rossi, P. Camus, P. Bonniaud,**maladie de Waldenström à localisation pulmonaire.** 29 mai2013 .
- 110 Cadranel J, Wislez M, Antoine M. **Primary pulmonary lymphoma.** Eur Respir J 2002; 20:750—62.
- 111Uzunhan Y, Cadranel J, Boissel N, et al. **Les manifestations pulmonaires spécifiques des hémopathies myéloïdes aiguës et des hémopathies lymphoïdes et lymphoplasmocytaires. Partie II: les manifestations pulmonaires spécifiques des hémopathies lymphoïdes et lymphoplasmocytaires (hors lymphomes).** Rev Mal Respir 2010;27:599—610.
- 112Okuda M, Okuda Y, Ogura T, et al. **Primary lung involvement with amyloid deposition in Waldenström’s macroglobulinemia: observations from over 20 years.** Respirology 2004;9:414—8.
- 113Girard N, Vasiljevic A, Cottin V, et al. **Respiratory failure with diffuse bronchiectases and cryoglobulinaemia.**Eur Respir J 2008;31:1374—8.

-
- 114 Menke MN, Fekke GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. **Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenstrom's Macroglobulinemia.** Arch Ophthalmol 2006; 124:1601–6.
 - 115 Civit T, Coulbois S, Baylac F, Taillandier L, Auque J. **Waldenstrom's macroglobulinemia and cerebral lymphoplasmocytic proliferation: Bing and Neel syndrome. A propos of a new case.** Neurochirurgie 1997; 43:245–9.
 - 116 Civit T, Coulbois S, Baylac F, Taillandier L, Auque J. **Waldenstrom's macroglobulinemia and cerebral lymphoplasmocytic proliferation: Bing and Neel syndrome. A propos of a new case.** Neurochirurgie 1997; 43:245–9.
 - 117 Menke MN, Fekke GT, McMeel JW, Branagan A, Hunter Z, Treon SP. **Hyperviscosity-related retinopathy in Waldenstrom macroglobulinemia.** Arch Ophthalmol 2006; 124:1601–6.
 - 118 Stone MJ, Merlini G, Pascual V. **Autoantibody activity in Waldenstrom macroglobulinemia.** Clin Lymphoma 2005; 5:225–9.
 - 119 Pilon A, Rhee PS, Messner LV. **Bilateral, persistent serous macular detachments with Waldenström's macroglobulinemia.** Optom Vis Sci 2005; 82:573–8.
 - 120 E, Agard, H, El chehab, H, Vanquaethem, A, Malcles, A, Drouet, C, Dot, L, Guilloton, **Journal français d'ophtalmologie Neuropathie optique infiltrative bilatérale révélatrice d'une maladie de Waldenstrom,** (2017) 40, e95-e96.
 - 121 El Sawwa SF, Novak AJ, Grote DM, Ziesmer SC, Witzig TE, Kyle RA, et al. **B-Lymphocyte stimulator (B-LyS) stimulates immunoglobulin production and malignant B cell growth in WM.** Blood 2006; 107:2882–8.
 - 122 Rongioletti F, Patterson JW, Rebora A. **The histological and pathogenetic spectrum of cutaneous disease in monoclonal gammopathies.** J Cutan Pathol 2008; 134:1127–31.
 - 123 Merlini G, Baldini L, Broglia C, et al. **Prognostic factors in symptomatic Waldenström's macroglobulinemia.** Semin Oncol 2003; 30:211–5.
 - 124 Hivert B, Caron C, Petit S, et al. **Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenstrom macroglobulinemia.** Blood 2012; 120:3214–21.
 - 125 **Maladie de Waldenström Séminaire de Newport Résumé simplifié de l'article des professeurs Véronique Leblond (GH Pitié-Salpêtrière) et Pierre Morel (CH Lens) paru dans la revue de l'Intergroupe français sur la LLC et MW (février 2013)**

-
- 126 Tichenor RE, Rau JM, Mantz FA. **Macroglobulinemia cutis**. Arch Dermatol 1978;114:280–1.
- 127 S. Chhim, F. Pamoukdjian, M. Pouabé, Y. Gaudouen, R. Dhôte, J.-J. Mourad, S. Le Jeune
Médecine interne, hôpital Avicenne, Bobigny, France. **Manifestations pleurales et musculaires isolées révélant une forme atypique de maladie de Waldenström**, 10.1016/j.revmed.2009.10.265.
- 128 Libow LF, et al. J Am Acad Dermatol 2001; 45:S202–6.
- 129 Winterbauer RH, et al. Chest 1974;66:368–75.
- 130 G. Bohelay¹, B. Husson², N. Ortonne³, T. Braun⁴, A. Levy⁵, E. Poirier⁶, M. Bayaram⁷, F. Grange², E. Maubec¹, L. Laroche¹, **Mutation L265P MYD88, outil diagnostique du lymphome lymphoplasmocytaire cutané satellite de maladie de Waldenström**, <https://doi.org/10.1016/j.annder.2017.09.454>
- 131 Tichenor RE, Rau JM, Mantz FA. **Macroglobulinemia cutis**. Arch Dermatol 1978; 114:280–1.
- 132 É. Rivièrea, C.B. Ghiringhellia, I. Peyrota, N. Lippaa, A. Laffittea, J. Roger-Schmeltza, B. Milpiedb, S. Lepreuxc, P. Merciéa, M. Longy-Boursiera, **Cas clinique Une maladie de Waldenström révélée par une macroglobulinemia cutis**, La Revue de médecine interne 32 (2011) e18–e20.
- 133 Chih-Yu Chang, Ren-Hua Yeh, Jia-Hong Chen, Yi-Ying Wu, Tzu-Chuan Huang, Ping-Ying Chang, Ming-Shen Dai, Yeu-Chin Chen, Ching-Liang Ho, **Unusual presentation of Waldenström macroglobulinemia**, <https://doi.org/10.1016/j.jcrpr.2017.09.001>
- 134 Gisserot O, Landais C, Cremades S, Terrier JP, Leyral G, Bernard P, et al. **Amyloid arthropathy and Waldenström macroglobulinemia**. Joint Bone Spine 2006; 73:456–8.
- 135 Terrier B, Jaccard A, Harousseau JL, Delarue R, Tournilhac O, Hunault-Berger M, et al. **The clinical spectrum of IgM-related amyloidosis: a French nationwide retrospective study of 72 patients**. Medicine 2008; 87:99–109.
- 136 Olivier Gisserot, Cécile Landais, Serge Cremades Jean-Pierre, Terrier Guénaelle Leyrala, Philippe Bernard, Jean-Pierre de Jauréguiberry, **Amylose articulaire et maladie de Waldenström Amyloid arthropathy and Waldenström macroglobulinemia**, Revue du Rhumatisme Volume 73, Issue 7, July 2006, Pages 753-756.

-
- 137 Audard V, Georges B, Vanhille P, Toly C, Derouere B, Fakhouri F, et al. **Renal lesions associated with IgM-secreting mono clonal proliferations: revisiting the disease spectrum.** Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:1339–49.
- 138 Pratz KW, Dingli D, Smyrk TC, Lust JA. **Intestinal lymphangiectasia with protein- losing enteropathy in Waldenstrom macroglobulinemia.** Medicine (Baltimore) 2007;86:210–4.
- 139 Stone MJ, Merlini G, Pascual V. **Autoantibody activity in Waldenstrom macroglobulinemia.** Clin Lymphoma 2005; 5:225–9.
- 140 Goldfarb AR, Sander HW, Brannagan 3rd TH, Magda P, Latov N. **Characterization of neuropathies associated with elevated IgM serum levels.** J Neurol Sci 2005; 228:155–60.
- 141 Vital A. **Paraproteinemic neuropathies.** Brain Pathol 2001 ; 11:399-407.
- 142 Nobile-Orazio E. **IgM paraproteinaemic neuropathies.** Curr Opin Neurol 2004 ; 17:599-605. Review
- 143 Viala K, Stojkovic T, Doncker AV, et al. **Heterogeneous spectrum of neuropathies in Waldenström's macroglobulinemia: a diagnostic strategy to optimize their management.** J Peripher Nerv Syst 2012; 17:90-101.
- 144 Willison HJ, et al. Brain 2001;124:1968–77.
- 145 Delval A, et al. Rev Neurol 2004;160:910–6.
- 146 Kastiris E, Katoulis A, Terpos E, Panayiotides I, Gavriatopoulou M, Dimpopoulos MA. **Schnitzler's syndrome: increased levels of bone formation and angiogenesis factors are reduced after successful pefloxacin treatment.** Clin Lymphoma Myeloma 2008;8:359–62.
- 147 Berentsen S.: How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol 2011; 153(3):309-17.
- 148 Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, SP. T. **Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia.** J Clin Oncol 2005; 23:1564-1577.
- 149 Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. **Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia.** Semin Oncol 2003;30:110-115.
- 150 Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. **Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinaemia: consensus panel**

-
- recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. *Semin Oncol* 2003; 30:110–5.
- 151 Steven P, Treon, MD, MA, PhD, Zachary R. Hunter, PhD, Jorge J. Castillo, MD, Giampaolo Merlini, MD, , Hematology/Oncology Clinics of North America, Waldenström Macroglobulinemia Volume 28, Issue 5, October 2014, Pages 945-970.
- 152 Pangalis GA, Kyrtsolis MC, Kontopidou FN, Siakantaris MP, Dimopoulou MN, Vassilakopoulos TP, et al. Differential diagnosis of Waldenstrom's macroglobulinemia and other B-cell disorders. *Clin Lymphoma* 2005;5: 235–40.
- 153 Ocio EM, Hernandez JM, Mateo G, Sanchez ML, Gonzalez B, Vidriales B, et al. Immunophenotypic and cytogenetic comparison of Waldenstrom's macroglobulinemia with splenic marginal zone lymphoma. *Clin Lymphoma* 2005;5:241–5.
- 154 Leleu X, Koulieris E, Maltezas D, et al. Novel M-component based biomarkers in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011 ; 11:164-7.
- 155 San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, Mateo G, Sanchez-Guijo F, Sanchez ML, et al. Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:187–95.
- 156 Quijano S, Lopez A, Rasillo A, Barrena S, Luz Sanchez M, Flores J, et al. Association between the proliferative rate of neoplastic B cells, their maturation stage, and underlying cytogenetic abnormalities in B-cell chronic lymphoproliferative disorders: analysis of a series of 432 patients. *Blood* 2008;111:5130–41.
- 157 Ocio EM, Schop RF, Gonzalez B, Van Wier SA, Hernandez-Rivas JM, Gutierrez NC, et al. 6q deletion in Waldenstrom macroglobulinemia is associated with features of adverse prognosis. *Br J Haematol* 2007;136:80–6.
- 158 Chang H, Qi X, Xu W, Reader JC, Ning Y. Analysis of 6q deletion in Waldenstrom macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2007;79:244–7.
- 159 Terre C, Nguyen-Khac F, Barin C, Mozziconacci MJ, Eclache V, Leonard C, et al. Trisomy 4, a new chromosomal abnormality in Waldenstrom's macroglobulinemia: a study of 39 cases. *Leukemia* 2006;20:1634–6.
- 160 Chang H, Samiee S, Li D, Patterson B, Chen CI, Stewart AK. Analysis of IgH translocations, chromosome 13q14 and 17p13.1(p53) deletions by fluorescence in situ hybridization in Waldenstrom's macroglobulinemia: a single center study of 22 cases. *Leukemia* 2004;18:1160–2.

-
- 161 Schop RF, Kuehl WM, Van Wier SA, Ahmann GJ, Price-Troska T, Bailey RJ, et al. Waldenstrom macroglobulinemia neoplastic cells lack immunoglobulin heavy chain locus translocations but have frequent 6q deletions. *Blood* 2002;100:2996–3001.
- 162 Avet-Loiseau H, Garand R, Lode L, Robillard N, Bataille R. 14q32 Translocations discriminate IgM multiple myeloma from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:153–5.
- 163 Drappatz J, Akar S, Fisher D, Samuels MA, Kezary S. Imaging Of Bing—Neel syndrome. *Neurology* 2008;70:1364.
- 164 Hughes MS, Atkins EJ, Cestari DM, Stacy RC, Hochberg F. Isolated optic nerve, chiasm and tract involvement in Bing—Neel syndrome. *J Neuro ophthalmol* 2014; 34:340—5.
- 165 E. Agard, H. El Chehab, H. Vanquaethem, A. Malclès, A. Drouet, C. Dota, L. Guillotonc, Neuropathie optique infiltrative bilatérale révélatrice d'une maladie de Waldenström, *Journal français d'ophtalmologie* (2017) 40, e95—e96.
- 166 Fautrel B, Ferman JP, Sibilia J, Nochy D, Rousselin B, Ravaud P. Amyloid arthropathy in the course of multiple myeloma. *J Rheumatol* 2002;29:1473–81.
- 167 Bussiere JL, Missioux D, Champeroux J, Prive L, Rampon S. Arthropathies amyloïdes. À propos d'un cas. *Rev Rhum* 1976;43:655–61.
- 168 Zwas ST, Shpilberg O, Huszar M, Rozenman J. Isolated ectopic lung uptake of technecium 99m methylene diphosphonate on bone scintigraphy in primary amyloidosis. *Eur J Nucl Med* 1990;17:282–5.
- 169 Lakhanpal S, Li CY, Gertz MA, Kyle RA, Hunder GG. Synovial fluid analysis for diagnosis of amyloid arthropathy. *Arthritis Rheum* 1987; 30:419–23.
- 170 Vijay A, Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2007;109(12): 5096–103.
- 171 Leleu X, Gay J, Roccaro AM, Moreau AS, Poulain S, Dulery R, et al. Update on therapeutic options in Waldenstrom macroglobulinemia. *Eur J Haematol* 2009; 82:1–12.
- 172 Treon SP, Xu L, Yang G, et al. Whole genome sequencing reveals a widely expressed mutation (MYD88 L265P) with oncogenic activity in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012 ;367:826-33.
- 173 Elisabet E. Manasanch, Sigurdur Y. Kristinsson, Ola Landgren. Etiology of Waldenström Macroglobulinemia: Genetic Factors and Immune-related Conditions. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 13, No. 2, 194-7 , 2013.

-
- 174 Aoki H, Takishita M, Kosaka M, et al. Frequent somatic mutations in D and/or JH segments of Ig gene in Waldenstrom's macroglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia (CLL) with Richter's syndrome but not in common CLL. *Blood* 1995; 85:1913-9.
- 175 Martín-Jiménez P, García-Sanz R, Balanzategui A, et al. Molecular characterization of heavy chain immunoglobulin gene rearrangements in Waldenstrom's macroglobulinemia and IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Haematologica* 2007; 92:635-42.
- 176 Linet MS, Humphrey RL, Mehl ES, et al. A case-control and family study of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 1993; 7:1363-9.
- 177 Giordano TP, Henderson L, Landgren O, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. *JAMA* 2007; 297:2010-7.
- 178 Koshiol J, Gridley G, Engels EA, et al. Chronic immunestimulation and subsequent Waldenstrom macroglobulinemia. *Arch Intern Med* 2008; 168:1903-9.
- 179 Kristinsson SY, Koshiol J, Björkholm M, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenstrom macroglobulinemia. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:557-67.
- 180 Lindqvist EK, Goldin LR, Landgren O, et al. Personal and family history of immune-related conditions increase the risk of plasma cell disorders: a population-based study. *Blood* 2011; 118:6284-91.
- 181 Linet MS, Humphrey RL, Mehl ES, et al. A case-control and family study of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Leukemia* 1993; 7:1363-9.
- 182 Fine JM, Lambin P, Massari M, et al. Malignant evolution of asymptomatic monoclonal IgM after seven and fifteen years in two siblings of a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Acta Med Scand* 1982; 211:237-9.
- 183 Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, et al. Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2006; 17:488-94.
- 184 Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, et al. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia patients: a population-based study in Sweden. *Blood* 2008; 112: 3052-6.
- 185 Goldin LR, Landgren O, McMaster ML, et al. Familial aggregation and heterogeneity of non-Hodgkin lymphoma in population-based samples. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2402-6.

-
- 186 Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer* 2004; 100:1902-8.
- 187 Rudd MF, Sellick GS, Webb EL, et al. Variants in the ATM-BRCA2-CHEK2 axis predispose to chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 108:638-44.
- 188 Slager SL, Camp NJ, Conde L, et al. Common variants within 6p21.31 locus are associated with chronic lymphocytic leukaemia and, potentially, other non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2012; 159:572-6.
- 189 Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012; 367:826-33.
- 190 Ghobrial IM, Fonseca R, Gertz MA, Plevak MF, Larson DR, Therneau TM, et al. Prognostic model for disease-specific and overall mortality in newly diagnosed symptomatic patients with Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2006; 133:158-64.
- 191A Oza, S V Rajkumar, Waldenstrom macroglobulinemia: prognosis and management, 2015 Mar; 5(3): e296. . [PubMed]
- 192 Vijay A1, Gertz MA, Waldenström macroglobulinemia. 2007 Jun 15; 109(12):5096-103. Epub 2007 Feb 15.
- 193 Alexanian R, Weber D, Delasalle K, et al. Asymptomatic Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003 ;30: 206-10.
- 194 Cesana C, Miqueleiz S, Bernuzzi P, et al. Smoldering Waldenstrom's macroglobulinemia: factors predicting evolution to symptomatic disease *Semin Oncol* 2003 ;30:231-5.
- 195 Gobbi PG, Baldini L, Broglia C, Goldaniga M, Comelli M, Morel P, et al. Prognostic validation of the international classification of immunoglobulin M gammopathies: a survival advantage for patients with immunoglobulin M monoclonal gammopathy of undetermined significance? *Clin Cancer Res* 2005; 11:1786-90.
- 196 Dimopoulos MA, Gertz MA, Kastritis E, Garcia-Sanz R, Kimby EK, Leblond V, et al. Update on treatment recommendations from the Fourth International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2009; 27:120-6.
- 197 Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the

-
- Second International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30:116–20.
- 198 Treon SP. How to treat Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:419–31.
- 199 Kimby E, Treon SP, Anagnostopoulos A, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, Gertz MA, et al. Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;6:380–3.
- 200 Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, Blood E, Rue M, Vesole DH, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004;101:2593–8.
- 201 Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88:703–711. [PubMed]
- 202 Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:824–833. [PMC free article] [PubMed]
- 203 Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, Kyle RA, Landgren O, Morra E, et al. Treatment recommendations for patients with Waldenstrom macroglobulinemia (WM) and related disorders: IWWM-7 consensus. *Blood*. 2014;124:1404–1411. [PMC free article] [PubMed]
- 204 Gertz MA, Rue M, Blood E, Kaminer LS, Vesole DH, Greipp PR. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98) *Leuk Lymphoma*. 2004; 45:2047–2055. [PubMed]
- 205 [Réanimation](#) Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes [Volume 15, Issue 4](#), August 2006, Pages 270-277.
- 206 Treon SP, Yang G, Hanzis C, et al. Attainment of complete/very good partial response following rituximab-based therapy is an important determinant to progression-free survival, and is impacted by polymorphisms in FCGR3A in Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2011;154:223–228.
- 207 Santos-Lozano A, Morales-Gonzalez A, Sanchis- Gomar F, et al. Response rate to the treatment of Waldenstrom macroglobulinemia: A meta- analysis of the results of clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;105:118–126.

-
- 208 Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:480–485.
- 209 Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenstrom macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98). *Leuk Lymphoma* 2004; 45:2047–55.
- 210 Treon SP, Agus DB, Link B, et al. CD20-Directed antibody-mediated immuno- therapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Immunother* 2001;24:272–9.
- 211 Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, Blood E, Rue M, Vesole DH, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer* 2004;101:2593–8.
- 212 Donnelly GB, Bober-Sorcinelli K, Jacobson R, et al. Abrupt IgM rise following treatment with rituximab in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2001; 98:240b.
- 213 Tam CS, Wolf M, Prince HM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006;106:2412–2420.
- 214 Morie A. Gertz, Waldenstrom macroglobulinemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management, ANNUAL CLINICAL UPDATES IN HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES AJH.
- 215 Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Hamilos G, Gika D, Efsthathiou E, et al. Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2002; 3:163–6.
- 216 Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood* 2006; 108:3295–301.
- 217 Dimopoulos MA, Zervas C, Zomas A, Kiamouris C, Viniou NA, Grigoraki V, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with rituximab. *J Clin Oncol* 2002; 20:2327–33.
- 218 Treon SP, Emmanouilides C, Kimby E, Kelliher A, Preffer F, Branagan AR, et al. Extended rituximab therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2005;16:132–8.

-
- 219 Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Zervas C, Kyrtsolis MC, Zomas A, Bou-rantas C, et al. Predictive factors for response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma* 2005; 5:270–2.
- 220 Dimopoulos MA, Kastritis E, Delimpassi S, Zomas A, Kyrtsolis MC, Zervas K. The International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's macroglobulinemia is applicable in patients treated with rituximab-based regimens. *Haematologica* 2008; 93:1420–2.
- 221 Treon SP, Hansen M, Branagan AR, Verselis S, Emmanouilides C, Kimby E, et al. Polymorphisms in FcγRIIIA (CD16) receptor expression are associated with clinical response to rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005;23:474–81.
- 222 Hatjiharissi E, Hansen M, Santos DD, Xu L, Leleu X, Dimmock EW, et al. Genetic linkage of Fc γRIIIa and Fc γRIIIa and implications for their use in predicting clinical responses to CD20-directed monoclonal antibody therapy. *Clin Lymphoma Myeloma* 2007;7:286–90.
- 223 Gertz MA. Waldenstrom macroglobulinemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2013;88:703–711. [PubMed]
- 224 Ansell SM, Kyle RA, Reeder CB, Fonseca R, Mikhael JR, Morice WG, et al. Diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinemia: Mayo stratification of macroglobulinemia and risk-adapted therapy (mSMART) guidelines. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:824–833. [PMC free article] [PubMed]
- 225 Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, Ioakimidis L, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *Br J Haematol.* 2011;154:357–362. [PubMed]
- 226 Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, Zervas K, Tsatalas C, Kokkinis G, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2007;25:3344–3349. [PubMed]
- 227 Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsolis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN) *Blood.* 2013;122:3276–3282. [PubMed]

-
- 228 Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, Patterson CJ, Sheehy P, Nelson M, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *J Clin Oncol*.2009 Aug 10;27:3830–3835. [PMC free article] [PubMed]
- 229 Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Cavalli M, Ria R, Gentilini S, et al. Overall survival benefit for bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide (VMPT-VT) versus bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) in newly diagnosed multiple myeloma patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120:200.
- 230 Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J. Bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) versus Bortezomib/Thalidomide/Prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with Bortezomib/Thalidomide (VT) versus Bortezomib/Prednisone (VP): A randomised trial in elderly untreated patients with multiple myeloma older than 65 years. *Lancet Oncol*. 2010;11:934–941. [PubMed]
- 231 Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011;12:431–440. [PubMed]
- 232 Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:998–1009. [PubMed]
- 233 Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:3383–3389. [PubMed]
- 234 Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, Ioakimidis L, Patterson CJ, Manning RJ, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:133–135. [PubMed]
- 235 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381:1203–1210. [PubMed]
- 236 Tamburini J, Levy V, Chaletteix C, Femand JP, Delmer A, Stalniewicz L, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenstrom's macroglobulinemia: results in 49 patients. *Leukemia*. 2005;19:1831–1834. [PubMed]

-
- 237 van Oers MHJ, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Klasa R, Marcus RE, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab: Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized Intergroup Clinical Trial. ASH 2005, abs. 920.
- 238 Doan T, Massarotti E. Rituximab. *Drugs of Today* 2005;41:785–97.
- 239 Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235–42.
- 240 Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417–23.
- 241 Furman RR, Eradat H, Switzky JC, et al. A Phase II Trial of Ofatumumab In Subjects with Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood* 2010; 116:1795–1795.
- 242 Furman RR, Eradat H, Switzky JC, et al. A phase II trial of ofatumumab in subjects with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2011;118 [abstract: 3701].
- 243 Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:133–5.
- 244 Rodriguez JN, Fernandez-Jurado A, Martino ML, Prados D. Waldenström's macroglobulinemia complicated with acute myeloid leukemia: report of a case and review of the literature. *Haematologica* 1998;83:91-92.PubMed
- 245 Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, et al. Waldenstrom's macroglobulinaemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000;108:737–42.
- 246 Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31(3):301–7.
- 247 Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J Clin Oncol* 2009;27:1492–501.
- 248 Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381(9873):1203–10.

-
- 249 Treon SP, Hanzis C, Tripsas C, et al. Bendamustine therapy in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:133–5.
- 250 Van Den Neste E, Louviaux I, Michaux JL, Delannoy A, Michaux L, Sonet A, et al. Phase I/II study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine with cyclophosphamide in patients with pretreated B cell chronic lymphocytic leukemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia*. 2000;14:1136–1142. [PubMed]
- 251 Dimopoulos MA, Kantarjian H, Weber D, et al. Primary therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia with 2-chlorodeoxyadenosine. *J Clin Oncol* 1994;12:2694–8.
- 252 Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Ratschiller D, et al. Cladribine (2-CDA) given as subcutaneous bolus injections is active in pretreated Waldenstrom's macroglobulinaemia. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Br J Haematol* 1997
- 253 Dhodapkar MV, Jacobson JL, Gertz MA, et al. Prognostic factors and response to fludarabine therapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: results of United States intergroup trial (Southwest Oncology Group S9003). *Blood* 2001;98:41–8.
- 254 Laszlo D, Andreola G, Rigacci L, et al. Rituximab and subcutaneous 2-chloro-2'-deoxyadenosine combination treatment for patients with Waldenstrom macroglobulinemia: clinical and biologic results of a phase II multicenter study. *J Clin Oncol* 2010;28:2233–8.
- 255 Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:3673–8.
- 256 Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, et al. 2-chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:243–7.
- 257 Leblond V, Johnson S, Chevret S, Copplestone A, Rule S, Tournilhac O, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenstrom macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31:301–307. [PubMed]
- 258 Leleu XP, Manning R, Soumerai JD, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 2009;27:250–5.
- 259 Tamburini J, Levy V, Chateillex C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenstrom's macroglobulinemia: results in 49 patients. *Leukemia* 2005;19:1831–4.

-
- 260 Tedeschi A, Benevolo G, Varettoni M, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia: an effective but myelosuppressive regimen to be offered to patients with advanced disease. *Cancer* 2012;118:434–43.
- 261 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 Lymph Myeloma* 2009;9:71–3.
- 262 Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(10):1211–9.
- 263 Issa GC, Ghobrial IM, Roccaro A. Novel agents in Waldenström macroglobulinemia. *Clin Invest (Lond)* 2011;1:815–24.
- 264 Cl. Monneret, J.-P. Buisson, H. Magdelenat. Une nouvelle thérapie ciblée avec le bortezomib, médicament oncologique de l'année 2004, *Ann Pharm Fr* 2005, 63 : 343-349.
- 265 Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, Chauhan D, Richardson PG, Hideshima T, et al. Biologic sequelae of nuclear factor- κ B blockade in multiple myeloma: therapeutic applications. *Blood* 2002;99:4079e86.
- 266 Leleu X, Eeckhoutte J, Jia X, Roccaro AM, Moreau AS, Farag M, et al. Targeting NF- κ B in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;111:5068e77.
- 267 Treon SP, Hunter ZR, Matous J, Joyce RM, Mannion B, Advani R, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/ refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248. *Clin Cancer Res* 2007;13:3320e5.
- 268 Dimopoulos MA, Garcia-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtsionis MC, Michalis E, et al. Primary therapy of Waldenstrom macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013;122:3276e82.
- 269 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;13:3320–5.
- 270 Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Carfilzomib, rituximab and dexamethasone (CaRD) is active and offers a neuropathy-sparing approach for proteasome- inhibitor based therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2014;

-
- 271 Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, Jagannath S, Zeldenrust SR, Alsina M, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458–64
- 272 Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
- 273 Dimopoulos MA, Tsatalas C, Zomas A, Hamilos G, Panayiotidis P, Margaritis D, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with single-agent thalidomide or with the combination of clarithromycin, thalidomide and dexamethasone. *Semin Oncol* 2003;30:265–9.
- 274 Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452–7.
- 275 Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, Hunter ZR, Patterson CJ, Ioakimidis L, et al. Lenalidomide and rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2009;15:355–60.
- 276 Moreau AS, Jia X, Ngo HT, Leleu X, O'Sullivan G, Alsayed Y, et al. Protein kinase C inhibitor enzastaurin induces in vitro and in vivo antitumor activity in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2007;109:4964–72.
- 277 Leleu X, Jia X, Runnels J, Ngo HT, Moreau AS, Farag M, et al. The Akt pathway regulates survival and homing in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2007;110:4417–26.
- 278 Ghobrial IM, Witzig TE, Gertz M, et al. Long-term results of the phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in relapsed or refractory Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2014;89(3):237–42.
- 279 Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Prospective, multicenter study of the mtor inhibitor everolimus (RAD001) as primary therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2013;122:1822.
- 280 Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2013;122(7):1222–32.
- 281 Treon SP, Tripsas C, Yang G, et al. A Prospective Multicenter Study Of The Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory

-
- Waldenstrom's Macroglobulinemia. Proc. of the American Society of Hematology. Blood 2013;122(21):251.
- 282 Jorge J. Castillo, Zachary R. Hunter a, Guang Yang , Kimon Argyropoulos , M. Lia Palomba , Steven P. Treon, Future therapeutic options for patients with Waldenstrom macroglobulinemia, Best Practice & Research Clinical Hematology 29 (2016) 206e215.
- 283 Brenner L, Arbeit RD, Sullivan T. IMO-8400, an antagonist of toll-like receptors 7, 8, and 9, in development for genetically de fined B-cell lymphomas: safety and activity in phase 1 and phase 2 clinical trials. Blood 2014;124:3101.
- 284 Thomas SK, Harb WA, Beck JT, Nashat G, Palomba ML, Ansell SM, et al. Preliminary results from a phase 1/2, open-label, dose-escalation clinical trial of IMO-8400 in patients with relapsed or refractory Waldenstrom's Macroglobulinemia. Blood 2015;126:1540.
- 285 Bajwa N, Liao C, Nikolovska-Coleska Z. Inhibitors of the anti-apoptotic Bcl-2 proteins: a patent review. Expert Opin Ther Pat 2012;22:37e55.
- 286 Hatjiharissi E, Ngo H, Leontovich AA, Leleu X, Timm M, Melhem M, et al. Proteomic analysis of Waldenstrom macroglobulinemia. Cancer Res 2007;67:3777e84.
- 287 San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, Mateo G, Sanchez-Guijo F, Sanchez ML, et al. Immunophenotypic analysis of Waldenstrom's macroglobulinemia. Semin Oncol 2003;30:187e95.
- 288 Hunter ZR, Xu L, Yang G, Tsakmaklis Nicholas, Vos Josephine M, Xia Liu, et al. Transcriptome sequencing reveals a profile that corresponds to genomic variants in Waldenstrom macroglobulinemia. Blood 2016;128:827e38.
- 289 Gertz MA, Geyer SM, Badros A, Kahl BS, Erlichman C. Early results of a phase I trial of oblimersen sodium for relapsed or refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. Clin Lymphoma 2005;5:282e4.
- 290 Paulus A, Chitta K, Akhtar S, Personett D, Miller KC, Thompson KJ, et al. AT-101 downregulates BCL2 and MCL1 and potentiates the cytotoxic effects of lenalidomide and dexamethasone in preclinical models of multiple myeloma and Waldenstrom macroglobulinaemia. Br J Haematol 2014;164:352e65.
- 291 Souers AJ, Levenson JD, Boghaert ER, Ackler SL, Catron ND, Chen J, et al. ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med 2013;19:202e8.
- 292 Cao Y, Yang G, Hunter ZR, Liu X, Xu L, Chen J, et al. The BCL2 antagonist ABT-199 triggers apoptosis, and augments ibrutinib and idelalisib mediated cytotoxicity in CXCR4

-
- Wild-type and CXCR4 WHIM mutated Waldenstrom macroglobulinaemia cells. *Br J Haematol* 2015;170:134e8.
- 293 Chitta KS, Paulus A, Blake-Kuranz M, Akhtar Sharoon, Novak Anne J, Ansell Stephen M, et al. The selective Bcl-2 inhibitor ABT-199 synergizes with BTK or proteasome inhibitors to induce potent cell death in preclinical models of bortezomib or ibrutinib-resistant Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2014;124. 1689e1689.
- 294 Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311e22.
- 295FDA News Release. FDA approves new drug for chronic lymphocytic leukemia in patients with a specifi J.J. Castillo et al. / *Best Practice & Research Clinical Haematology* 29 (2016) 206e215214
- 296 Davids MS, Seymour JF, Gerecitano JF, Kahl BS, Pagel JM, Wierda WG, et al. Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses. *ASCO Meeting Abstracts* 2014;32:8522.
- 297 Rodriguez WV, Woolliscroft MJ, Ebrahim AS, Forgey R, McGovren PJ, Endert G, et al. Development and antitumor activity of a BCL-2 targeted single-stranded DNA oligonucleotide. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:151e66.
- 298 Konoplev S, Medeiros LJ, Bueso-Ramos CE, Jorgensen JL, Lin P. Immunophenotypic profile of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Clin Pathol* 2005;124:414e20.
- 299 Morice WG, Chen D, Kurtin PJ, Hanson CA, McPhail ED. Novel immunophenotypic features of marrow lymphoplasmacytic lymphoma and correlation with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Mod Pathol* 2009;22:807e16.
- 300 Krejcik V, Casneuf T, Nijhof I, Verbist B, Bald J, Plesner T, et al. Immunomodulatory effects and adaptive immune response to daratumumab in multiple myeloma. *Blood* 2015;126:3037.
- 301 Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207e19.
- 302 Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment- refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551e60.

-
- 303 Jiang H, Acharya C, An G, Zhong M, Feng X, Wang L, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide. *Leukemia* 2016;30:399e408.
- 304 Raab MS, Goldschmidt H, Agis H, Blau I, Einsele H, Engelhardt MM, et al. A phase I/IIa study of the human anti-CD38 antibody MOR202 (MOR03087) in relapsed or refractory multiple myeloma (rrMM). *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33: 8574.
- 305 Rooij MF, Kuil A, Kraan W, Kersten MJ, Treon SP, Pals ST, et al. Ibrutinib and idelalisib target B cell receptor- but not CXCL12/CXCR4-controlled integrin-mediated adhesion in Waldenstrom macroglobulinemia. *Haematologica* 2016;101: e111e5.
- 306 Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A, Figeac M, Herbaux C, Marot G, et al. Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenstrom macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2016;22:1480e8.
- 307 Dotta L, Tassone L, Badolato R. Clinical and genetic features of Warts, Hypogammaglobulinemia, Infections and Myelo- kathexis (WHIM) syndrome. *Curr Mol Med* 2011;11:317e25.
- 308 Busillo JM, Benovic JL. Regulation of CXCR4 signaling. *Biochim Biophys Acta* 2007;1768:952e63.
- 309 Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2014;123:2791e6.
- 310 Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, Cao Y, Yang G, Chen J, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2016; 172:735e44.
- 311 Ngo HT, Leleu X, Lee J, Jia X, Melhem M, Runnels J, et al. SDF-1/CXCR4 and VLA-4 interaction regulates homing in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:150e8.
- 312 FDA. Plerixafor. [Accessed 15 May 2016]. Available at [http://www.fda.gov/ AboutFDA/ CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm129212.htm](http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm129212.htm)
- 313 McDermott DH, Liu Q, Velez D, Lopez L, Anaya-O'Brien S, Ulrick J, et al. A phase 1 clinical trial of long-term, low-dose treatment of WHIM syndrome with the CXCR4 antagonist plerixafor. *Blood* 2014;123:2308e16.

-
- 314 Kuhne MR, Mulvey T, Belanger B, Chen S, Pan C, Chong C, et al. BMS-936564/MDX-1338: a fully human anti-CXCR4 antibody induces apoptosis in vitro and shows antitumor activity in vivo in hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2013;19:357e66.
- 315 Kashyap MK, Kumar D, Jones H, Amaya-Chanaga CI, Choi MY, Melo-Cardenas J, et al. Ulocuplumab (BMS-936564 / MDX1338): a fully human anti-CXCR4 antibody induces cell death in chronic lymphocytic leukemia mediated through a reactive oxygen species-dependent pathway. *Oncotarget* 2016;7:2809e22.
- 316 Peled A, Abraham M, Avivi I, Rowe JM, Beider K, Wald H, et al. The high-affinity CXCR4 antagonist BKT140 is safe and induces a robust mobilization of human CD34+ cells in patients with multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2014;20:469e79.
- 317 Peng SB, Zhang X, Paul D, Kays LM, Ye M, Vaillancourt P, et al. Inhibition of CXCR4 by LY2624587, a fully humanized anti- CXCR4 antibody induces apoptosis of hematologic malignancies. *PLoS One* 2016;11:e0150585.
- 318 Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, Lim KH, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 2011; 470:115e9.
- 319 Yang G, Zhou Y, Liu X, Xu L, Cao Y, Manning RJ, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2013;122:1222e32.
- 320 Xu L, Hunter ZR, Tsakmaklis N, Cao Y, Yang G, Chen J, et al. Clonal architecture of CXCR4 WHIM-like mutations in Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2016; 172:735e44.
- 321 Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826e33.
- 322 Loiarro M, Volpe E, Ruggiero V, Gallo G, Furlan R, Maiorino C, et al. Mutational analysis identifies residues crucial for homodimerization of myeloid differentiation factor 88 (MyD88) and for its function in immune cells. *J Biol Chem* 2013; 288:30210e22.
- 323 Liu X, Hunter ZR, Xu L, Chen J, Chen JG, Tsakmaklis N, et al. Targeting myddosome assembly in Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2016 [Epub ahead of print].
- 324 Yang G, Liu X, Chen J, Xu L, Tsakmaklis N, Chen J, et al. Targeting IRAK1/IRAK4 signaling in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood* 2015;126. 4004e4004.

-
- 325 Anagnostopoulos A, Hari PN, Perez WS, Ballen K, Bashey A, Bredeson CN, et al. Autologous or allogeneic stem cell transplantation in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:845–54.
- 326 Meniane JC, El-Cheikh J, Faucher C, Furst S, Bouabdallah R, Blaise D, et al. Long-term graft-versus-Waldenstrom macroglobulinemia effect following reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:175–7.
- 327 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;28:2227–32.
- 328 Treon SP, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naive patients with Waldenstrom's macroglobulinemia who respond to a rituximab containing regimen. *Br J Haematol* 2011;154:357–62.
- 329 Rummel MJ, Lerchenmueller C, Greil R, et al. Bendamustin-rituximab induction followed by observation or rituximab maintenance for newly diagnosed patients with Waldenstrom's macroglobulinemia: results from a prospective, randomized, multicenter study (StiL NHL 7–2008). *Blood* 2012;120:2739.
- 330 Owen RG, Pratt G, Auer RL, et al. Guidelines on the diagnosis and management of Waldenstrom macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2014; 165:316–333.
- 331 Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multi-centre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 381: 1203–10.
- 332 Dimopoulos MA, Roussou M, Kastritis E, et al. Primary treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide (DRC): final analysis of a phase II study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2012; 120: 438.
- 333 Peinert S, Tam CS, Prince HM, et al. Fludarabine based combinations are highly effective as first-line or salvage treatment in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2010; 51: 2188–97.
- 334 Tedeschi A, Ricci F, Goldaniga MC, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in salvage therapy of Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013; 13: 231–4.

-
- 335 Goteri G, Olivieri A, Ranaldi R, et al. Bone marrow histopathological and molecular changes of small B-cell lymphomas after rituximab therapy: comparison with clinical response and patients outcome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006; 19: 421–31.
- 336 Varghese AM, Rawstron AC, Ashcroft AJ, et al. Assessment of bone marrow response in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 53–5.
- 337 Barakat FH, Medeiros LJ, Wei EX, et al. Residual monotypic plasma cells in patients with Waldenstrom macroglobulinemia after therapy. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 365–73.
- 338 Gustine J, Meid K, Xu L, et al. To select or not to select? The role of B- cell selection in determining the MYD88 mutation status in Waldenström macroglobulinaemia. *Br J Haematol* 2016; 176: 822–4.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



- أن أراقب الله في مهنتي
 - أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
 - أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
 - أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.
 - أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
 - لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- والله على ما أقول شهيد



مرض والدنستروم :

التطورات الحالية.

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

الآنسة : نصيرة يانغي مياشين

المزودة في 22 يوليوز 1993 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: ولين المناعي أحادي النسيلة M ، اللزوجة، الخلايا الليمفاوية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيسة

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

أعضاء

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي