

Maladie de Waldenström : actualités et perspectives en 2022

Florian Bouclet^{1,9}, Daphné Krzisch^{2,9}, Véronique Leblond², Cécile Tomowiak³, Kamel Laribi⁴, Loïc Ysebaert⁵, Olivier Tournilhac⁶, Caroline Dartigeas⁷, Stéphane Leprêtre^{1,8}, Ludovic Jondreville^{2,9}, et avec la participation de l'association Waldenström France

Reçu le 22 mars 2022
Accepté le 26 août 2022
Disponible sur internet le :

1. Centre Henri Becquerel, department of clinical haematology, 76038 Rouen, France
2. AP-HP, Sorbonne université, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France
3. CHU de Poitiers, Poitiers, France
4. Centre hospitalier du Mans, Le Mans, France
5. Institut universitaire du cancer de toulouse (IUCT) – Oncopole, Toulouse, France
6. CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France
7. CHU de Tours, Tours, France
8. Centre Henri Becquerel and Normandie university UNIROUEN, Inserm U1245 and department of hematology, Rouen, France

Correspondance :

Stéphane Leprêtre, Centre Henri Becquerel, département d'hématologie, 76038 Rouen cedex 1, France.

Stephane.lepretre@chb.unicancer.fr

Ludovic Jondreville, hôpital Pitié-Salpêtrière, hématologie clinique, 75013 Paris, France.

ludovic.jondreville@aphp.fr

Mots clés

Maladie de Waldenström
MYD88
CXCR4
Inhibiteurs de BTK

■ Résumé

La maladie de Waldenström est une hémopathie lymphoïde B maligne caractérisée par l'accumulation de lymphoplasmocytes au niveau de la moelle osseuse, plus rarement au niveau des ganglions et de la rate, et qui produisent une immunoglobuline M monoclonale. Le diagnostic repose sur une infiltration médullaire par des lymphoplasmocytes avec des marqueurs spécifiques en cytométrie en flux. La mutation MYD88L265P a été identifiée dans 95 % des cas et la mutation CXCR4 dans 30 à 40 % des cas. Ces marqueurs doivent être recherchés car ils ont un rôle diagnostique et pronostique, et pourraient devenir prédictifs dans le futur. La clinique est très variable, et comprend des anomalies liées à l'infiltration médullaire des LP C (anémie), mais aussi à l'activité physico-chimique et/ou immunologique de l'immunoglobuline M monoclonale (hyper-viscosité, amylose AL, cryoglobulinémie, neuropathies anti-MAG...). Deux scores pronostiques (IPSSWM) permettent d'appréhender le pronostic des maladies de Waldenström symptomatiques. La prise en charge thérapeutique dépend de plusieurs paramètres : la présentation clinique spécifique, la rapidité d'évolution, l'âge et les comorbidités. L'immuno-chimiothérapie représente

⁹ Ces auteurs ont contribué à parts égales.

souvent la première ligne de traitement (rituximab-cyclophosphamide-dexaméthasone (RCD) ou bendamustine-rituximab (BR)) mais la place des thérapies ciblées devient prépondérante. Les inhibiteurs de la Bruton-tyrosine-kinase (BTKi) sont utilisés aujourd'hui dès la première rechute. D'autres perspectives thérapeutiques nous permettront certainement de mieux appréhender demain cette maladie chronique incurable, telles que les nouvelles générations de BTKi, les inhibiteurs de BCL2, les anti-CXCR4, les anticorps bi-spécifiques, et les CAR-T cells.

Keywords

Waldenström disease
MYD88
CXCR4
BTK inhibitors

■ Summary

Waldenström disease: News and perspectives in 2022

Waldenström's disease is a B-cell neoplasm characterized by the accumulation of lymphoplasmacytic cells (LPCs) in the bone marrow, and more rarely in the lymph nodes and the spleen, which produce a monoclonal immunoglobulin M (IgM) protein. The diagnosis requires the identification of LPCs in the bone marrow, using specific markers in flow cytometry. The MYD88L265P mutation is found in 95% of cases and the CXCR4 mutation in 30-40% of cases. These markers must be sought because they have a diagnostic and prognostic role, and they might become predictive in the future. The clinical presentation is very variable, and includes anomalies related to the bone marrow infiltration of the LPCs (such as anemia), but also anomalies of the physico-chemical and/or immunological activity of the overproduced IgM (hyperviscosity, AL amyloidosis, cryoglobulinemia, anti-MAG neuropathies, etc.). Prognostic scores (IPSSWM) now make it possible to understand the prognosis of symptomatic WM requiring appropriate treatment. The therapeutic management depends on many parameters, such as the specific clinical presentation, the speed of evolution and of course the age and comorbidities. Immuno-chemotherapy is often the 1st line treatment (rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone (RCD) or bendamustine-rituximab (BR)) but the role of targeted therapies is becoming preponderant. Bruton tyrosine kinase inhibitors (BTKi) are used today in first relapse. Other therapeutic perspectives will certainly allow us tomorrow to better understand this incurable chronic disease, such as new generations of BTKi, BCL2 inhibitors, anti-CXCR4, bi-specific antibodies, and CAR-T cells.

Introduction

« Waldenström, nom imprononçable que l'on aimerait ne jamais avoir à prononcer, maladie inconnue du grand public car peu répandue et noyée dans la grande famille des lymphomes non hodgkiniens. Lorsque le diagnostic tombe, bon nombre de patients atteints de la Maladie de Waldenström ressentent le même choc. La première minute c'est un soulagement car le nom même de la pathologie fait penser à une simple maladie que l'on peut traiter et guérir à court terme. Puis les minutes qui suivent nous plongent dans un état de détresse intense car, au fur et à mesure des explications de l'hématologue, nous comprenons qu'en fait nous sommes atteints d'un cancer ; et, pour la majorité d'entre nous, la chimiothérapie représente le seul traitement. À ce moment-là, le patient a besoin d'aide. Contacter une association n'est pas une démarche évidente mais apparaît valorisée lorsqu'elle est encouragée par le médecin. L'objectif de l'association est d'apporter un éclairage sur la maladie et de partager les informations collectées par les

"patients Waldenström". Personne n'est préparé à vivre avec une maladie incurable, et il est donc nécessaire de se former pour « vivre avec » au quotidien. Cette maladie peut prendre de nombreux visages pas tous bien connus des médecins. Les manifestations de la Maladie de Waldenström ne sont pas toujours visibles ce qui implique de comprendre le diagnostic, le traitement, les analyses et surtout soigner sa relation patient/médecin. C'est une condition de survie pour un malade au long cours. L'Association aide ainsi le patient à se constituer son suivi médical et à poser les bonnes questions aux spécialistes. Le partenariat association/médecins constitue donc, dès le début du parcours de soin, un tandem efficace pour prendre en considération la personne malade dans son intégralité et bâtir avec elle une relation durable et personnalisée ».

Cette introduction rédigée par l'association de patients « Waldenström France » est le reflet de la coopération qui existe entre les patients et les professionnels de santé dont certains sont impliqués dans la rédaction de cet article ; article qui est une

mise au point des avancées biologiques, cliniques et thérapeutiques réalisées au cours des dix dernières années dans cette hémopathie rare qui représente 2 % des hémopathies malignes.

Aspects biologiques

La maladie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif indolent, caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire médullaire, associée à une immunoglobuline monoclonale sérique isotype M (IgM). La détection d'une IgM doit faire évoquer le diagnostic de maladie de Waldenström, et pratiquer des examens complémentaires, comportant une numération formule sanguine avec réticulocytes (recherche de cytopénies), un immunophénotypage des lymphocytes circulants (existence d'une phase circulante lymphomateuse), une évaluation des fonctions rénale et hépatique, un bilan d'hémostase complet, incluant une évaluation de l'activité du facteur Willebrand. L'anémie est souvent multifactorielle dans la maladie de Waldenström. Elle peut être le résultat d'un envahissement médullaire tumoral, mais également être d'origine immunologique (maladie des agglutinines froides). Elle peut être aussi en rapport avec un saignement (syndrome d'hyperviscosité, maladie de Willebrand acquise...), avec une hémodilution, ou bien être d'origine inflammatoire. Une tomodynamométrie thoraco-abdomino-pelvienne doit être également réalisée de manière systématique. Le diagnostic de maladie de Waldenström est cytologique et histologique par la biopsie ostéo-médullaire. Il y est observé une infiltration lymphoïde polymorphe, constituée d'éléments de petite taille correspondant aux lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes tumoraux (LPC), s'organisant de manière interstitielle et/ou diffus [1]. Les plasmocytes peuvent former des clusters distincts des lymphocytes et lymphoplasmocytes. La présence de nombreux mastocytes est également un élément diagnostique d'orientation. Les lymphoplasmocytes sont caractérisés par l'expression constante des marqueurs pan-B (CD19, CD20, PAX-5), avec une IgM membranaire, et une restriction des chaînes légères [2]. L'expression de CD22 (marqueur exprimé dès le stade pro-B) est diminuée de manière récurrente, tandis que celle de FMC7 est hétérogène et celle CD25 (récepteur de l'interleukine 2) généralement homogène. Un lymphocyte B CD22 low+ CD25+ semble être caractéristique des lymphocytes de la maladie de Waldenström, bien que non spécifique. Le CD27, marqueur des cellules B mémoires, de la famille des récepteurs TNF (*tumor necrosis factor*), n'est généralement pas exprimé par les CLP [3]. Les marqueurs CD103, CD10 ou CD11c sont généralement négatifs. L'analyse du CD45 permet de « dater » la maladie de Waldenström, avec au diagnostic une expression large de CD45RA, puis après trois ans d'évolution, l'apparition du CD45RO [4]. Concernant le contingent plasmocytaire, les plasmocytes de la maladie de Waldenström expriment le CD38, mais également le CD19, le CD45 et le CD20, mais pas le CD56 [2,5].

L'ensemble des caractéristiques morpho-immunophénotypiques évoque une origine lymphocytaire B mémoire, de type IgM [3,6]. L'analyse des chaînes lourdes VDJ des IgM montre qu'elles ont subi de nombreuses mutations, avec une utilisation préférentielle des VH3. Ceci suggère l'intervention d'une sélection antigénique [3], conclusion pondérée par la présence de mutations des CDRs (*complementarity-determining regions*) et FRs (*frameworks regions*) dans seulement la moitié des patients maladie de Waldenström analysés (huit sur treize patients) [3].

La sécrétion IgM est expliquée par l'absence de commutation de classe au sein des LCP, en lien avec une dysfonction de l'enzyme AID [7].

Les mécanismes de la lymphomagenèse de la maladie de Waldenström sont l'objet de nombreuses études. En 2012, la mutation *MYD88*^{L265P} a été identifiée dans 90 % à 95 % des prélèvements médullaires de patients atteints de la maladie de Waldenström, par la technique du *Whole Genome Sequencing* [8].

MYD88 est une protéine de 296 acides aminés, de localisation cytoplasmique, codée par le gène *MYD88*. Ce gène, localisé sur le bras court du chromosome 3, en position 22-21.3 (3p22-21.3) code les deux domaines protéiques fonctionnels : un domaine d'homologie Toll/IL-1R (domaine TIR) en C-terminal, et un domaine de mort en N-terminal. *MYD88* sert d'adaptateur à la transduction de signaux pro-survie, suite à l'activation des *Toll Like receptors* (TLRs) ou des récepteurs de l'interleukine 1 et 18. Elle se dimérise alors au niveau de son domaine N-terminal, permettant le recrutement de protéines kinases, telles que IRAK1/4 (de la famille des kinases pto) et d'autres protéines adaptatrices telles que TRAF6. Le complexe protéique constitue le Myddosome, activant les voies NF-κB et AP-1 *via* les MAP-kinases [9] (figure 1).

La mutation *MYD88*^{L265P} est activatrice, de type variant somatique (T→C), conduisant à un changement d'acide aminé Leucine en Proline. Cette mutation survient au sein du domaine TIR, conduisant à une oligomérisation augmentée de *MYD88*, et une formation spontanée du Myddosome. Cette mutation a été identifiée dans plusieurs hémopathies lymphoïdes, telles que les lymphomes B diffus à grandes cellules (préférentiellement, non issu du centre germinatif) (LBDGC-ABC), les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes B cérébraux primitifs et les lymphomes du vitré.

La mutation *MYD88*^{L265P} est un événement oncogénique fondateur de la maladie de Waldenström, induisant dans des modèles murins, un phénotype proche des gammopathies monoclonales à IgM. Elle provoque un renforcement de l'activité de la voie NF-κB, mais également de l'activité des gènes liés à la voie Jak/Stat et Interferon [10]. D'autres mutations sont retrouvées au niveau sous-clonal, survenant de manière secondaire dans l'histoire de la pathologie.

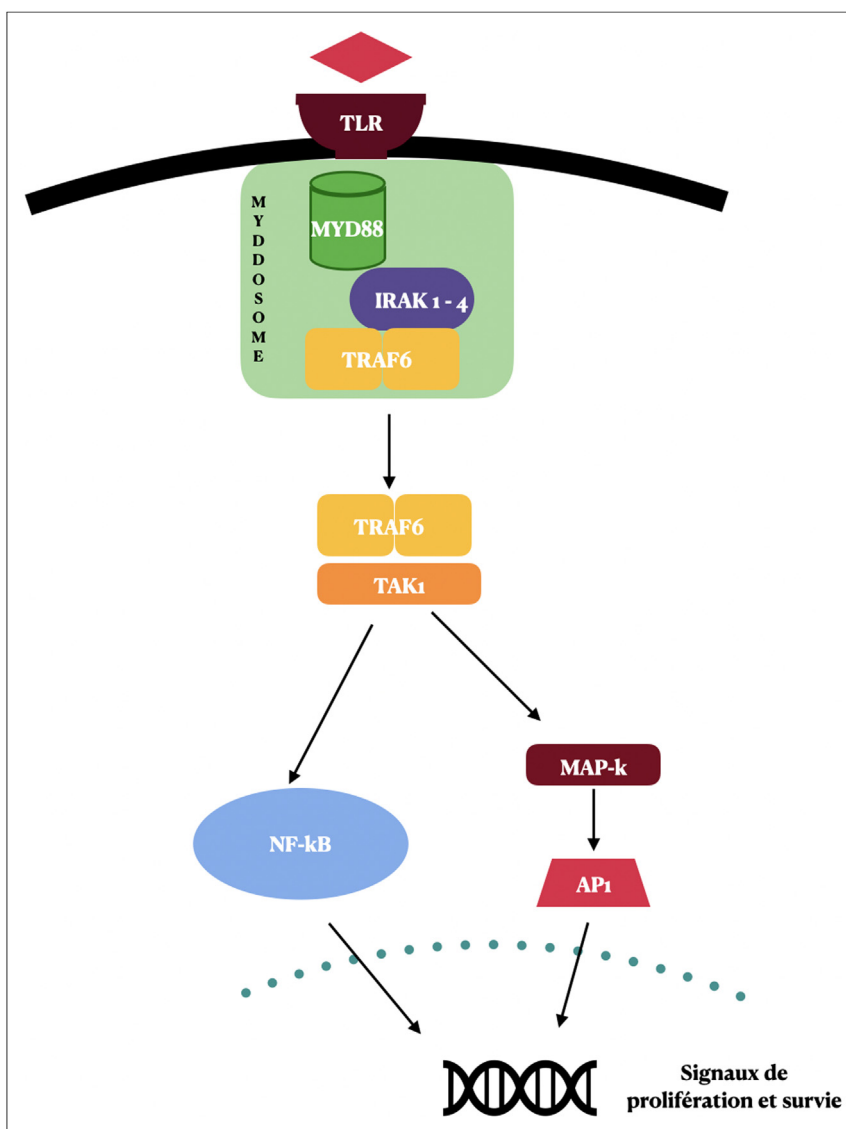


FIGURE 1

Voie de signalisation classique induite par l'activation du TLR : interaction de MYD88, IRAK-1 et 4 et TRAF6, constituant le Myddosome. Cela conduit à l'activation des voies NF-κB et MAP-kinases

Une mutation hétérozygote du gène *CXCR4* est retrouvée dans 30 à 40 % des MW *MYD88*^{L265P}. Les mutations observées sont activatrices, avec un *hot-spot* (S338X) au niveau de la partie codant le domaine C-terminal de *CXCR4* [11]. Plus de 40 mutations différentes ont été retrouvées dans ce domaine codant, justifiant de l'intérêt de l'utilisation du *Next Generation Sequencing* pour une recherche exhaustive de ces mutations [12]. Elles induisent une perte de la régulation par les sérines et un défaut d'internalisation et de désensibilisation, conduisant à une activation constitutive des voies PI3K/AKT et MAP/ERK1/2 [13].

Les MW *MYD88*^{L265P} *CXCR4*^{S338X} ont une présentation clinique particulière, avec une infiltration tumorale médullaire plus importante, ainsi qu'un taux d'IgM sérique plus élevé que les MW *MYD88*^{L265P} *CXCR4*^{WT} [14,15]. Cette mutation de *CXCR4* induirait une résistance des cellules de la maladie de Waldenström à l'ibrutinib [16,17]. Les mutations de *CXCR4* ne sont pas toutes équivalentes en termes de pronostic, comme le démontrent Castillo et al. [18]. Les mutations non sens semblent induire une moins bonne survie sans progression chez les patients traités par ibrutinib, alors que les mutations *frameshift* ne semblent pas avoir d'impact sur la réponse.

Les anomalies de *TP53* sont retrouvées dans environ 10 % des maladies de Waldenström (incluant délétion 17p et/ou la mutation *TP53*). Ces anomalies de *TP53* sont de pronostic défavorable, étant associées à une survie globale plus courte, mais également à une plus grande fréquence d'anomalies géniques [19,20]. Le gène *ARID1A* (AT-riche interactive domain 1A), localisé sur le bras long du chromosome 6, est muté dans 17 % des maladie de Waldenström, qu'il s'agisse de mutations non sens ou *frameshift* [13]. Les patients *MYD88*^{L265P}/*ARID1A*-muté ont également une infiltration médullaire importante, un taux d'hémoglobine et de plaquettes plus bas.

L'impact pronostique des anomalies caryotypiques est depuis peu étudié dans la maladie de Waldenström. La délétion du bras long du chromosome 6 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente (30 et 50 %) [21]. Plusieurs études constatent que cette anomalie est associée à un pronostic péjoratif, avec une survie sans progression plus courte [22]. Plusieurs gènes sont candidats pour expliquer cet impact péjoratif, la région minimale délétée étant située entre la région 6q23 et 6q24.3, tels que *BCLAF1*, *PRDM1*, *TNFAIP3* ou *IBTK*. Il a récemment été décrit l'association de la délétion 6q aux caryotypes complexes (au moins trois anomalies cytogénétiques) ou très complexes (au moins cinq anomalies cytogénétiques). La délétion 6q et les caryotypes très complexes sont associés à des survies globales et des survies sans progression plus courtes [20].

D'autres anomalies chromosomiques récurrentes sont décrites dans la maladie de Waldenström, telles que (par ordre de fréquence) : la trisomie 4 (12 %), la délétion du bras long du chromosome 13 (13q14) (11 %), impliquant les gènes des *MIRN15A* et *MIR16-1*, ou encore la trisomie 18 (11 %) [13,21]. Plusieurs facteurs pronostiques cytogénétiques et moléculaires se dessinent, poussant à réaliser un caryotype médullaire avec FISH, ainsi qu'une biologie moléculaire avec recherche de mutations *MYD88*, *TP53*, *CXCR4*, *SPI1*, *ARID1A*, *CD79a/b* etc. en cas de forte suspicion de maladie de Waldenström pour confirmer le diagnostic (aucune mutation n'étant néanmoins strictement spécifique de la maladie de Waldenström), affiner le pronostic ou orienter la thérapeutique.

Caractéristiques cliniques et facteurs pronostiques

Épidémiologie

Diagnostiqués à hauteur de 1300 cas par an environ en France, les LPL/maladie de Waldenström sont à prédominance masculine (sexe-ratio H/F à 2,1) avec un âge médian au diagnostic de 73 ans [23]. L'un des principaux facteurs de risque de développer une maladie de Waldenström est d'être atteint d'une gammapathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ou MGUS en anglais) de type IgM [24]. Certaines études ont mis en évidence des prédispositions familiales à développer cette hémopathie en cas de parents au premier degré atteints de

maladie de Waldenström [25], ou d'une autre hémopathie lymphoïde B [26].

Aspects cliniques et circonstances de découverte

La maladie de Waldenström peut être découverte de manière fortuite au décours d'une électrophorèse des protéines sériques révélant la présence d'une protéine monoclonale. L'immunofixation confirme l'isotype IgM. Elle peut se révéler également dans le cadre de l'exploration d'adénopathies et/ou d'une hépatosplénomégalie. Cinquante pour cent des patients sont asymptomatiques au diagnostic. Quarante pour cent de ces patients développeront des symptômes dans les trois ans et 70 % dans les dix ans [27].

Les manifestations de l'IgM ajoutées à celles liées à l'infiltrat tumoral de cellules lymphoplasmocytaires font de la maladie de Waldenström une hémopathie de présentation clinique variable, comme illustré dans le *tableau 1* [28].

Infiltration tumorale

Les premiers signes sont généralement non-spécifiques et identiques à ceux retrouvés d'autres hémopathies : fatigue, amaigrissement, anorexie, fièvre. L'envahissement de la moelle osseuse peut induire une anémie et plus rarement une thrombopénie ou une neutropénie. La présence d'adénopathies ou d'une splénomégalie est plus rare que dans les autres lymphomes (respectivement 36 % et 29 %) D'autres atteintes d'organes ont été rapportées, notamment pulmonaires.

L'atteinte du système nerveux central est appelée syndrome de Bing-Neel. Il s'agit d'une complication rare dont le diagnostic est souvent retardé du fait de sa présentation clinique (temps médian entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic de quatre mois) [29]. Il doit être évoqué chez les patients atteints de maladie de Waldenström développant des signes neurologiques centraux. Les troubles de l'équilibre et les anomalies de la marche sont les signes les plus fréquents de ce syndrome. D'autres symptômes ont été rapportés : atteinte des nerfs crâniens, troubles cognitifs, céphalées, déficit focal sensitif et ou moteur. Cette complication peut être inaugurale et conduire au diagnostic de la maladie de Waldenström, ou survenir au cours de l'évolution de l'hémopathie qu'elle soit traitée ou non. Le diagnostic est parfois difficile du fait de symptômes associés liés à l'IgM (neuropathies périphériques ou syndrome d'hyperviscosité). Le diagnostic repose sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et du rachis, avec injection de gadolinium pouvant montrer un rehaussement leptoméningé ou un syndrome de masse, mais aucun signe n'est pathognomonique. Une ponction lombaire est nécessaire pour rechercher la présence de cellules lymphoïdes atypiques dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), dont la nature lymphoplasmocytaire sera confirmée en cytométrie en flux (profil similaire avec l'infiltration médullaire). L'identification en biologie moléculaire d'un réarrangement IGH dans le LCR avec la même séquence de bases que dans la moelle osseuse ainsi que la

TABLEAU I

Manifestations clinico-biologiques liées à l'infiltration tumorale et/ou à l'IgM dans la MW (Kapoor et al.)

	Aspects physio-pathologiques	Retentissements clinico-biologiques
Infiltration tumorale	Moelle osseuse (100 %)	Anémie
		Thrombopénie
		Neutropénie
	Autres atteintes tissus hématopoïétiques (25 %)	Adénopathies
		Hépatomégalie
	Splénomégalie	
	Poumons (4 %)	Nodules ou infiltrats diffus parenchymateux
		Épanchement pleural
	Système nerveux central (rare)	Syndrome de Bing-Neel
Infiltration tumorale et manifestations de l'IgM	Rein (4 %)	Infiltration tumorale
		Masse périrénale
		Protéinurie de Bence Jones
	Appareil digestif (4 %)	Malabsorption
		Diarrhées
		Rectorragie/méléna
	Peau (3 %)	Eruption cutanée
	Syndrome de Schnitzler	
Manifestations médiées par l'IgM	Hyperviscosité (35 %)	Syndrome hémorragique
		Anomalies du fond d'œil
		Troubles visuels
		Confusion/AVC
	Neuropathie liée à l'IgM (> 40 %) Cryoglobulinémie (symptomatique pour < 5 %)	Neuropathie périphérique
		Syndrome de Raynaud/acrocyanose
		Neuropathie périphérique
		Ulcération cutanée/nécrose
		Arthralgie
		Glomérulonéphrite/hématurie
Maladies des agglutinines froides (10 %)	Anémie hémolytique	

présence de la mutation de *MYD88* sont des arguments forts en faveur d'un syndrome de Bing-Neel [30].

Manifestations physico-chimiques de l'IgM

Syndrome d'hyperviscosité

Par sa structure pentamérique volumineuse et par la diminution de la déformabilité des globules rouges, l'IgM peut induire une

augmentation de la viscosité sanguine [31]. En cas de fortes concentrations (seuil estimé à partir de 30 g/L, variable pour chaque individu), un ensemble de symptômes apparaissent, constituant un syndrome d'hyperviscosité : saignements cutanéo-muqueux, troubles visuels, céphalées, vertiges, acouphènes, nystagmus, ataxie, surdité, et plus rarement convulsions ou accident vasculaire cérébral. L'examen du fond d'œil retrouve

dans cette situation un engorgement des veines rétinienne, un œdème papillaire, et parfois des hémorragies. Il s'agit d'une urgence thérapeutique dont le traitement symptomatique repose sur la réalisation d'échanges plasmatiques, ce qui permet une diminution rapide de la concentration du composant monoclonal dans le sang.

Amylose AL

Cette complication rare (retrouvée dans 2 % des gammopathies à IgM) au pronostic sombre, est évoquée devant les signes cliniques suivants : macroglossie, hématomes spontanés péri-orbitaires, hépatomégalie avec cholestase anictérique, syndrome néphrotique, dyspnée et/ou élévation des marqueurs cardiaques (NT-proBNP, troponine) et/ou microvoltage sur l'ECG pouvant révéler une cardiopathie hypertrophique, ou encore une polyneuropathie avec potentiellement une dysautonomie (hypotension orthostatique, diarrhées motrices). Les atteintes ganglionnaire et pulmonaire sont plus fréquentes dans l'amylose associée à la maladie de Waldenström [32]. La chaîne légère impliquée est le plus souvent de type lambda. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de dépôts amyloïdes au Rouge Congo avec biréfringence jaune-vert à la lumière polarisée, sur des prélèvements biopsiques d'organes atteints, ou éventuellement sur des glandes salivaires ou sur de la graisse sous-cutanée abdominale (facile d'accès et de bonne rentabilité). Le phénotypage de la substance amyloïde par immunohistochimie avec anticorps anti-chaîne légère permet de confirmer l'amylose de type AL.

Cryoglobulinémie de type I

L'IgM peut précipiter à une température inférieure à 37 °C, formant ainsi des cryoprécipités obstruant la microvascularisation. La cryoglobulinémie est asymptomatique ou s'exprime par des symptômes mimant une vascularite : acrocyanose, hémorragie rétinienne, phénomène de Raynaud [31]. L'intensité des symptômes semble reliée à la concentration de la cryoglobuline. La présence d'une cryoglobuline augmente la viscosité sanguine.

Maladie de Willebrand acquise

La symptomatologie est identique à la maladie de Willebrand constitutionnelle : ecchymoses, épistaxis, gingivorragies, ménorragies. Le taux plasmatique en facteur de Willebrand est diminué. L'intensité des manifestations clinico-biologiques est fortement corrélée à la concentration de l'IgM. Le clivage du facteur Willebrand est lié aux forces de cisaillement induites par l'IgM. Dans la majorité des cas, les signes s'améliorent et disparaissent au cours du traitement de l'hémopathie en raison de la diminution du pic monoclonal [33].

Manifestations immunologiques de l'IgM

Neuropathies périphériques

Elles peuvent être de plusieurs origines dans la maladie de Waldenström [34]. Il s'agit de polyneuropathies progressives, le plus souvent à prédominance sensitive.

L'électroneuromyogramme (ENMG) est l'examen de choix pour préciser l'atteinte nerveuse (démýélinisante ou axonale) :

- la neuropathie liée à l'activité anti-MAG (*anti-myelin associated glycoprotein*) de l'IgM : il s'agit d'une polyneuropathie démýélinisante et ataxiante, avec initialement une atteinte sensitive (paresthésies, hypoesthésies) au premier plan, classiquement symétrique et distale. Cette neuropathie est d'évolution lente et progressive, mais en cas de formes avancées elle peut être responsable d'une atteinte motrice. Le diagnostic repose sur la détection des anticorps anti-MAG dans le sérum des patients et sur l'ENMG qui met en évidence des vitesses de conduction motrice ralenties et des latences motrices allongées avec potentiels évoqués moteurs distaux de faible amplitude et anarchiques avec une absence de bloc de conduction.
- les neuropathies à anticorps anti-gangliosides ou anti-sulfatides : l'antigène est dans ce cas un glycosphingolipide. On retrouve notamment la neuropathie à anti-IgGM1, qui revêt un tableau de polyneuropathie motrice, asymétrique, sans trouble de la sensibilité, évoluant jusqu'à une amyotrophie, des fasciculations et des crampes. L'ENMG met en évidence un bloc de conduction moteur sans anomalie de la conduction motrice. On peut également citer les neuropathies associées à une IgM à activité anti-disialosyl, qui entraînent une atteinte sensitive avec un mécanisme pouvant être démýélinisant ou axonal. L'association à une agglutinine froide et la présence d'une ataxie avec ophtalmoplégie est évocatrice d'une entité bien identifiée appelée CANOMAD (*Chronic Ataxic Neuropathy with Ophthalmoplegia, M-protein, cold Agglutinin and Disialosyl antibodies*) [35].

Cryoglobulinémie de type II (mixte)

Elle est le plus souvent asymptomatique. Elle peut être responsable d'un véritable tableau clinique de vascularite, avec présence de signes généraux (asthénie intense), avec purpura vasculaire accompagné d'arthralgies. Les atteintes d'organes sont possibles (rein, poumons, nerfs...) en lien avec l'atteinte endothéliale par les complexes immuns. Le diagnostic repose sur la mise en évidence du cryoprécipité associant l'IgM monoclonale à des IgG polyclonales, avec en parallèle une consommation du complément (diminution du C4 et du CH50) avec une activité facteur rhumatoïde. La gravité des manifestations cliniques dépend de l'amplitude thermique.

Maladie des agglutinines froides

Cette complication des gammopathies à IgM entraîne une anémie hémolytique auto-immune, le plus souvent chronique, se déclenchant à l'exposition au froid. Les signes cliniques associés sont la présence d'un livedo ou d'une acrocyanose. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une agglutinine froide dans le sérum. Le test de Coombs direct est positif au complément (C3). La principale mesure préventive d'hémolyse est l'éviction du froid. Les culots globulaires doivent être réchauffés avant transfusion.

F. Bouclet, D. Krzisch, V. Leblond, C. Tomowiak, K. Laribi, L. Ysebaert, et al.

La mutation de *MYD88* toujours négative et l'utilisation du segment du gène *VH4-34* en font une entité à part.

Syndrome de Schnitzler

Il s'agit d'une manifestation inflammatoire rare, dans le contexte de gammopathie à IgM, associant éruptions urticariennes pouvant toucher l'ensemble du corps (moins fréquemment le visage et les extrémités), fièvre (parfois jusqu'à 40 °C) souvent bien tolérée, adénopathies, arthralgies et douleurs osseuses. La biologie met en évidence un syndrome inflammatoire important, et des lésions osseuses ostéocondensantes évocatrices peuvent se révéler à l'imagerie.

Pronostic

La maladie de Waldenström a souvent une présentation indolente. Toutefois quand elle nécessite un traitement, il est difficile d'évaluer le pronostic des patients par l'hétérogénéité des manifestations cliniques et des critères de traitement.

En 2009, un score nommé IPSSWM (*International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia*) [36] a été établi pour mieux définir ce pronostic. Il stratifie les patients en trois groupes de risque selon l'âge, le taux d'hémoglobine et de plaquettes, le taux de β 2-microglobuline et la concentration sérique d'IgM.

Ce score a récemment été révisé (rIPSSWM) à la lumière des nouvelles thérapeutiques utilisées dans la maladie de Waldenström (Rituximab, Inhibiteurs de la tyrosine kinase) (*tableaux II et III*). Les médianes de survie globale, chez les patients nécessitant un traitement, sont estimées à environ dix ans dans le groupe faible risque établi par le rIPSSWM et à peine plus de deux ans dans le groupe à risque très élevé. La médiane de survie du groupe très faible risque n'a pu être déterminée [37].

Prise en charge thérapeutique

Indications

Tous les patients atteints d'une maladie de Waldenström (MW) ne sont pas nécessairement candidats à un traitement

TABLEAU II

Pondération des variables pronostiques du score révisé IPSSWM (Kastritis et al.)

Âge < 65 ans	0
Âge 66-75 ans	1
Âge > 75 ans	2
Béta-2-microglobuline > 4 mg/L	1
LDH > 250 UI/L	1
Albumine < 35 g/L	1

TABLEAU III

Groupes pronostiques des patients atteints de maladie de Waldenström avec critères de maladie active nécessitant un traitement, et survie globale à cinq et dix ans associée à chaque groupe

Groupe de risque	Score	Survie globale	
		À 5 ans	À 10 ans
Très faible	0	95 %	84 %
Faible	1	86 %	59 %
Intermédiaire	2	78 %	37 %
Élevé	3	48 %	19 %
Très élevé	4-5	36 %	9 %

spécifique. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique régulière, au moins trimestrielle la première année, pour évaluer le rythme de progression de la maladie.

Les critères d'initiation de traitement dans la maladie de Waldenström énoncés lors de la seconde conférence internationale de consensus (IWW-2) ont été confirmés et repris lors des conférences ultérieures [38]. Le taux d'IgM n'est pas à lui seul un critère de traitement, car il est faiblement corrélé avec les manifestations cliniques. Les critères justifiant l'initiation d'un traitement varient selon les patients : apparition de signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, asthénie, amaigrissement) ; signes de progression tumorale (adénopathies symptomatiques, hépato/splénomégalie, insuffisance médullaire (hémoglobine < 100 g/L, plaquettes < 100 G/L) ; infiltration neuro-méningée (syndrome de Bing-Neel) ; complications symptomatiques de l'IgM sérique soit liées à ses propriétés physico-chimiques (syndrome d'hyperviscosité, amylose AL, cryoglobuline de type I), soit immunologiques (maladie des agglutinines froides, neuropathie périphérique, cryoglobuline de type II).

Options thérapeutiques disponibles

Échanges plasmatiques

Il s'agit d'un traitement uniquement symptomatique, mais qui doit être proposé systématiquement et en urgence chez tout patient présentant un syndrome d'hyperviscosité ou en cas de complications liées à l'activité physico-chimique de l'IgM. On réalisera, en général deux à trois séances, qui devront être rapidement suivies de la mise en route d'un traitement cytoréducteur parmi les options décrites ci-après.

Anticorps monoclonal anti CD20

Le rituximab (R) est largement utilisé en première ligne dans le traitement de la maladie de Waldenström, en association avec d'autres molécules (cf. infra). Le principal risque est un effet

« flare », défini par une élévation de la concentration de l'IgM sérique d'au moins 25 % dans les 15 à 30 jours suivant l'initiation du traitement, pouvant alors faire apparaître ou aggraver les complications de l'IgM. Cet effet survient préférentiellement chez les patients ayant une IgM > 40 g/L, et/ou lorsque le rituximab est utilisé en monothérapie. La décroissance de l'IgM est en règle obtenue dans les deux à quatre mois. La monothérapie par R peut être proposée chez des patients avec des complications immunologiques liée à l'IgM (neuropathie anti-MAG, cryoglobuline) mais elle reste un traitement d'efficacité courte.

Chimiothérapie

En association avec le rituximab, il s'agit du traitement de première ligne le plus utilisé en Europe. Les deux principaux schémas utilisent des agents alkylants : le cyclophosphamide (RCD ; rituximab, cyclophosphamide, dexaméthasone) et la bendamustine (BR : bendamustine, rituximab), pour un total de six cycles (voire quatre chez les sujets âgés). Les survies sans progression médianes sont respectivement de 35 mois pour RCD et de 65 mois pour BR [39-41]. D'autres schémas à base d'analogues des purines ou d'anthracyclines (CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ont été utilisés en association avec le rituximab. Outre les risques liés à l'immunosuppression prolongée, le principal inconvénient de ces traitements reste le risque ultérieur d'hémopathie myéloïde secondaire. L'immunochimiothérapie est efficace chez les patients *MYD88* non mutés ou *CXCR4* mutés, mais est peu efficace en cas de mutation de *TP53* [19,20].

Inhibiteurs du protéasome

Le bortézomib a montré son efficacité en association avec le rituximab (BDR : bortézomib, rituximab, dexaméthasone), avec très peu d'effet « flare » sur l'IgM. Sa principale toxicité reste neurologique, avec plus de 60 % de neuropathies, dont 30 % de grades 3-4 en cas d'administration bi-hebdomadaire [42]. Pour réduire ce risque, on préférera donc un schéma hebdomadaire, et l'utilisation de la voie sous-cutanée (par analogie avec le myélome). Le carfilzomib présente l'avantage de ne pas induire de neuropathie, mais au prix d'une cardiotoxicité plus importante, ce qui restreint son emploi chez les sujets âgés de plus de 65 ans et/ou ayant des antécédents cardio-vasculaires [43]. Plus récemment, l'ixazomib a également démontré son efficacité (en association avec le rituximab et la dexaméthasone), avec le confort d'une administration par voie orale, sans neurotoxicité ni cardiotoxicité significative [44].

Inhibiteurs de BTK

L'ibrutinib, chef de file des inhibiteurs de BTK (BTKi), a démontré son efficacité en monothérapie [16,45,46] et en association avec le rituximab [47,48] dans le traitement de la maladie de Waldenström, devenant ainsi la seule molécule enregistrée dans le traitement de cette hémopathie. La mutation de *CXCR4* affecte la vitesse, la qualité et la durée de réponse

des patients traités par ibrutinib en monothérapie [45]. En France, il n'est cependant remboursé qu'à partir de la seconde ligne. À la différence des schémas précédents (RCD, BR, BDR), l'ibrutinib doit être poursuivi au long cours, jusqu'à progression ou toxicité. Les patients restent exposés aux effets indésirables connus de cette molécule : fibrillation atriale, HTA et risque de saignement, ce qui peut restreindre son utilisation chez certains patients à risque. Par ailleurs, l'ibrutinib présente l'avantage de diffuser au travers de la barrière hémato-encéphalique, ce qui pourrait en faire un traitement de choix chez les patients atteints d'un syndrome de Bing-Neel. Le zanubrutinib a été testé dans un essai randomisé versus l'ibrutinib avec la même efficacité, une meilleure tolérance cardiovasculaire et digestive, ainsi qu'un risque de complication hémorragique moindre [49]. L'efficacité des BTKi chez les patients *MYD88* non mutés reste encore discutée.

Inhibiteurs de PI3-kinase

L'idélalisib, premier inhibiteur sélectif de la PI3-kinase mis sur le marché, a également été étudié dans le Waldenström, en particulier en association avec l'obinutuzumab chez les patients atteints de WM en rechute ou réfractaires dans l'essai clinique de phase II REMODEL. Bien que cette combinaison ait montré son efficacité, un grand nombre de patients ont dû interrompre le traitement du fait des toxicités principalement hématologiques et digestives [50]. L'arrivée d'inhibiteurs de PI3- K de nouvelle génération pourrait s'avérer prometteuse s'ils s'accompagnent d'un meilleur profil de tolérance.

Inhibiteurs de CXCR4

L'implication de la signalisation dépendante de *CXCR4* dans la maladie de Waldenström, en particulier chez les patients porteurs de mutations de ce gène, a conduit au développement de traitements antagonistes de *CXCR4*. Parmi ces inhibiteurs, l'ulo-cuplumab (anticorps monoclonal humain) et le mavorixafor (inhibiteur sélectif de *CXCR4* oral) sont actuellement à l'étude, en combinaison avec l'ibrutinib, afin de déterminer leur efficacité potentielle et leur toxicité.

Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Jamais recommandée en première ligne (en dehors du syndrome de Bing-Neel), cette stratégie peut encore s'envisager à la suite d'une seconde ligne (ou au-delà), dont au moins une ligne a comporté un BTKi, et chez des patients jeunes réfractaires et/ou présentant des formes agressives de maladie de Waldenström.

Stratégies thérapeutiques

En première ligne

En l'absence de situation d'urgence (syndrome d'hyperviscosité, maladie très tumorale, cytopénies profondes), le traitement de référence en première ligne est l'association rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone (RCD), avec plus de 80 % de réponse globale et une tolérance tout à fait acceptable. Cette

TABLEAU IV
Schémas thérapeutiques classiquement utilisés dans la MW et taux de réponse

Références	Traitements	Effectif	Réponse globale	Réponse majeure	Très bonne réponse partielle ou mieux	Survie sans progression
Combinaison immunothérapie anti-CD20 et chimiothérapie						
Dimopoulos et al.	Rituximab, cyclophosphamide, dexaméthasone	n = 72	60 (83 %)	53 (74 %)	5 (7 %)	médiane = 35 mois
Rummel et al.	Rituximab, bendamustine	n = 257	236 (92 %)	226 (88 %)	10 (4 %)	médiane = 65 mois
Combinaison immunothérapie anti-CD20 et inhibiteur du protéasome						
Dimopoulos et al.	Bortézomib, dexaméthasone, rituximab	n = 59	50 (85 %)	40 (68 %)	6 (10 %)	médiane = 42 mois
Treon et al. ¹	Carfilzomib, dexaméthasone, rituximab	n = 28	25 (89 %)	21 (75 %)	10 (36 %)	médiane = 44 mois
Castillo et al.	Ixazomib, dexaméthasone, rituximab	n = 26	25 (96 %)	20 (77 %)	5 (19 %)	médiane = 40 mois ²
Traitement ciblé par inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton						
Treon et al.	Ibrutinib (en première ligne)	n = 30	30 (100 %)	25 (83 %)	6 (20 %)	92 % à 18 mois
Treon et al.	Ibrutinib (en seconde ligne et au-delà)	n = 63	57 (91 %)	50 (79 %)	19 (30 %)	54 % à 5 ans
Tam et al.	Zanubrutinib (en première ligne)	n = 19	18 (95 %)	14 (74 %)	5 (26 %)	78 % à 18 mois
Tam et al.	Zanubrutinib (en seconde ligne et au-delà)	n = 83	78 (94 %)	65 (78 %)	24 (29 %)	86 % à 18 mois

¹Sauf mention contraire, les effectifs et les taux de réponse indiqués correspondent à une utilisation en première ligne.

²Rapportée dans une publication ultérieure : Castillo et al. Blood Advances 2020.

association est envisageable chez les sujets âgés et/ou fragiles. L'autre choix est la combinaison BR, plus rapidement efficace, avec des médianes de Survie Sans Progression plus longue (SSP) (tableau IV), quitte à réduire les doses de bendamustine chez les sujets âgés et/ou comorbides (70 mg/m² au lieu de 90 mg/m², quatre cycles au lieu de six). En cas d'IgM élevée (> 40 g/L), on évitera d'administrer le rituximab pendant le ou les deux premier(s) cycle(s) de traitement, en prévention de l'effet « flare » susmentionné. À noter que la question du bénéfice d'un entretien par rituximab bimestriel pendant deux ans post-BR a été étudiée dans l'essai randomisé MAINTAIN, mais la différence de survie sans progression entre les groupes sans et avec entretien n'était pas significativement différente. L'entretien par rituximab ne peut donc pas être recommandé à ce jour [41].

Chez les sujets jeunes, pour lesquels on souhaite éviter l'exposition aux agents alkylants ou aux analogues nucléosidiques, on pourra choisir une première ligne par BRD, de préférence avec un schéma hebdomadaire et une administration sous-cutanée du bortézomib en prévention de la neuropathie. Ce schéma reste sensiblement moins efficace que les précédents.

Dans le cas particulier du syndrome de Bing-Neel, on s'orientera préférentiellement vers des schémas utilisant des molécules diffusant facilement au travers de la barrière hémato-

encéphalique, telles que l'ibrutinib, la fludarabine, la bendamustine ou encore le méthotrexate et la cytarabine. Chez les patients jeunes, l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être envisagée dès la première ligne.

Quelle que soit la situation, il est important de ne pas oublier les prophylaxies anti-infectieuses : valaciclovir avec le bortézomib, cotrimoxazole et valaciclovir avec la bendamustine ou la fludarabine, perfusion d'immunoglobulines polyvalentes en cas d'hypogammaglobulinémie avec infections bactériennes récurrentes, et vaccination antipneumococcique et contre le SARS-CoV-2 chez tous les patients.

En seconde ligne et au-delà

De même que pour l'instauration d'une première ligne, la reprise d'un nouveau traitement doit être décidée sur des critères de maladie symptomatique, et non sur la remontée du pic IgM. Par ailleurs, chaque fois que possible, on souligne l'importance d'inclure les patients dans des essais thérapeutiques.

La décision thérapeutique repose sur la nature de la première ligne (comportant ou non du rituximab) et sur le délai de réponse. En cas de rechute précoce (moins de douze mois) après un traitement ayant comporté du rituximab, il est conseillé de proposer l'ibrutinib en monothérapie (jusqu'à progression ou

toxicité), qui a montré un taux de réponse globale de 90 % et une survie sans progression à dix-huit mois de 87 % dans les maladies de Waldenström réfractaires au rituximab [45,46]. En cas de rechute au-delà de douze mois, il est possible de proposer un autre schéma comportant une immunoconjointothérapie, mais l'ibrutinib est de plus en plus utilisé dès la première rechute. En cas de réponse longue à la première ligne, on peut proposer le même schéma thérapeutique.

En cas de rechute après ibrutinib, il est possible d'envisager une immunoconjointothérapie (si la maladie n'est pas réfractaire), ou une nouvelle ligne comprenant un inhibiteur du protéasome. L'autogreffe garde de rares indications chez les sujets jeunes réfractaires ou ayant rechuté après deux lignes comportant au minimum un schéma à base de rituximab et l'ibrutinib.

Complications spécifiques de l'IgM

Syndrome d'hyperviscosité

Un traitement par échanges plasmatiques doit être initié sans délai, et suivi d'un traitement cytoréducteur efficace.

Cryoglobuline

En cas de cryoglobuline symptomatique, le rituximab hebdomadaire en monothérapie (375 mg/m² au rythme de quatre perfusions hebdomadaires) peut être indiqué en première intention. L'association avec une chimiothérapie doit être envisagée en cas de manifestations sévères nécessitant un contrôle rapide, ou de masse tumorale importante.

Maladie des agglutinines froides

Les mesures préventives consistant à se protéger du froid sont au premier plan. Pour près de la moitié des patients, l'anémie est minime (voire absente si l'hémolyse est compensée), et aucun autre traitement n'est nécessaire en dehors d'une supplémentation en folates. La maladie des agglutinines froides est réfractaire aux corticoïdes ou à la splénectomie. Le rituximab en monothérapie n'a qu'un effet transitoire. Dans les formes sévères, on pourra discuter l'association de rituximab avec la bendamustine, ou l'ibrutinib.

Neuropathie à anticorps anti-MAG

Le traitement de première intention face à une neuropathie à anticorps anti-MAG symptomatique est le rituximab, administré à la dose de 375 mg/m² au rythme de quatre perfusions hebdomadaires. Le délai de réponse peut être long, de l'ordre de plusieurs mois, et il n'est pas rare de constater une aggravation transitoire des symptômes dans les semaines suivant l'initiation du traitement. En cas d'évolution rapide ou de rechute, une association avec le cyclophosphamide ou la bendamustine peut être recommandée. Peu de données sont disponibles concernant l'utilisation de l'ibrutinib dans les neuropathies anti MAG.

Perspectives

Les essais cliniques en cours se concentrent actuellement sur deux objectifs : l'optimisation des stratégies utilisant des

traitements actuellement reconnus comme efficaces, et l'évaluation de nouvelles molécules par rapport à leur potentiel thérapeutique et leur profil de tolérance.

Un essai de phase II/III est en cours pour comparer le schéma R-ibrutinib au schéma RCD en première ligne et de façon randomisée, en particulier sur la réponse globale à six mois et la survie sans progression à deux ans (RAINBOW, NCT04061512).

Depuis l'ibrutinib, de nouveaux inhibiteurs de BTK ont montré leur efficacité dans la maladie de Waldenström. De façon très intéressante, des inhibiteurs de BTK non-covalents (tels que le vecabrutinib ou le pirtobrutinib) pourraient dépasser les résistances acquises par mutation de *BTK* ou de *PLCG2* dans des modèles pré-cliniques. Un essai de phase I/II (NCT03740529) a montré une efficacité encourageante pour le pirtobrutinib dans les hémopathies lymphoïdes B réfractaires et/ou en rechute, dont dix-neuf maladies de Waldenström. Cette efficacité mérite d'être confirmée. L'acalabrutinib a également montré son efficacité en monothérapie chez des patients en première ligne ou en rechute [51].

Concernant les inhibiteurs du protéasome, un essai européen de phase III randomisé (ECWM-1, NCT01788020) a comparé l'efficacité du schéma RCD sans ou avec bortézomib en première ligne, sans bénéfice sur la survie sans progression à la première analyse. Une actualisation est en cours. Les résultats de l'essai de phase I/II HOVON124/ECWM-R2 ont tout récemment montré une efficacité significative et un profil de toxicité acceptable de l'ixazomib associé au rituximab et à la dexaméthasone.

Enfin, les inhibiteurs de BCL2, au premier rang desquels le vénétoclax, pourraient venir s'ajouter à l'arsenal thérapeutique dans un avenir proche. Le vénétoclax a montré son efficacité lors d'un essai de phase II conduit chez des patients dont la moitié étaient en rechute après traitement par inhibiteur de BTK [52]. Ces données ont ouvert la voie à un autre essai de phase II étudiant l'efficacité de la combinaison vénétoclax + ibrutinib en première ligne (NCT04273139).

Concernant les *CAR-T cells*, les premiers résultats publiés chez trois patients ont montré une réponse entre 3 et 26 mois, mais une rechute chez ces trois patients [53].

Conclusion

La maladie de Waldenström reste une maladie complexe par la grande variété de ses signes et symptômes, par ses indications thérapeutiques différentes, avec une prise en charge distincte selon ses caractéristiques, sa rapidité de progression, et le profil de mutations génétiques et les comorbidités du patient. Des progrès permanents dans la compréhension de cette maladie sur le plan génétique, et sur l'amélioration espérée des réponses aux traitements (que ce soit des immunoconjointothérapies ou des thérapies ciblées) sont nécessaires pour proposer la meilleure prise en charge à nos patients atteints de cette maladie. Enfin, de nouvelles thérapies prometteuses en développement comprennent des nouvelles classes d'inhibiteur de BTK, des

F. Bouclet, D. Krzisch, V. Leblond, C. Tomowiak, K. Laribi, L. Ysebaert, et al.

antagonistes de CXCR4, des inhibiteurs de BCL2, des anticorps bispécifiques, et des cellules CAR-T CD19/CD20.

Déclaration de liens d'intérêts : FB : Honoraria : Janssen-Cilag, Amgen, AstraZeneca, Beigene. DK : aucun. VL : Speakers bureau : Janssen, AbbVie, BeiGene, GSK ; Board : Roche, Janssen-Cilag, GSK, AstraZeneca, AbbVie, Beigene, Gilead ; Honoraria : Janssen-Cilag, GSK, Gilead, Lilly, Amgen, AstraZeneca, BeiGene. CT : Board et Honoraria : Janssen-Cilag,

AstraZeneca, AbbVie, Beigene. KL : Research Support : Novartis, Takeda, Jansen, Abbvie, Amgen. Consultant : AbbVie, Beigene, Takeda, Iqone. Board : AbbVie, AstraZeneca, Iqone, GSK, Astellas, Beigene, Novartis. LY : Board : Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Gilead, Janssen, Roche. OT : Board, symposium, congress : Roche, Janssen, Abbvie, Gilead, Beigene. CD : Board : Janssen, Beigene, Abbvie, AstraZeneca. Congress : Janssen, Abbvie, et AstraZeneca. SL : Board : Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Gilead, Janssen, Roche. LJ déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>.
- [2] San Miguel JF, Vidriales MB, Ocio E, Mateo G, Sánchez-Guijo F, et al. Immunophenotypic analysis of Waldenström's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:187-95. <http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2003.50074>.
- [3] Kriangkum J, Taylor BJ, Treon SP, Mant MJ, Belch AR, Pilarski LM. Clonotypic IgM V/D/J sequence analysis in Waldenström macroglobulinemia suggests an unusual B-cell origin and an expansion of polyclonal B cells in peripheral blood. *Blood* 2004;104:2134-42. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2003-11-4024>.
- [4] Jensen GS, Andrews EJ, Mant MJ, Vergidis R, Ledbetter JA, Pilarski LM. Transitions in CD45 isof orm expression indicate continuous differentiation of a monoclonal CD5+ CD11b+ B lineage in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 1991;37:20-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830370106>.
- [5] Braggio E, Philipsborn C, Novak A, Hodge L, Ansell S, Fonseca R. Molecular pathogenesis of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2012;97:1281-90. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2012.068478>.
- [6] Sahota SS, Forconi F, Ottensmeier CH, Provan D, Oscier DG, 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.
- [7] Kriangkum J, Taylor BJ, Strachan E, Mant MJ, Reiman T, et al. Impaired class switch recombination (CSR) in Waldenström macroglobulinemia (WM) despite apparently normal CSR machinery. *Blood* 2006;107:2920-7. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-09-3613>.
- [8] Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2012;367:826-33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200710>.
- [9] Treon SP, Xu L, Liu X, Hunter ZR, Yang G, Castillo JJ. Genomic Landscape of Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018;32:745-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2018.05.003>.
- [10] Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, et al. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. *Nature* 2011;470:115-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nature09671>.
- [11] 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 Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2014;123:2791-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-01-550905>.
- [12] Poulain S, Roumier C, Venet-Caillault A, Figeac M, Herbaux C, et al. Genomic landscape of CXCR4 mutations in Waldenström Macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2016;22:1480-8. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0646>.
- [13] Hunter ZR, Yang G, Xu L, Liu X, Castillo JJ, Treon SP. Genomics, signaling, and treatment of Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2017;35:994-1001. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2016.71.0814>.
- [14] Castillo JJ, Moreno DF, Arbelaez MI, Hunter ZR, Treon SP. CXCR4 mutations affect presentation and outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 2019;12:873-81. <http://dx.doi.org/10.1080/17474086.2019.1649132>.
- [15] Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. The genomic landscape of Waldenström 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. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-09-525808>.
- [16] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2015;372:1430-40. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1501548>.
- [17] Pozzobon T, Goldoni G, Viola A, Molon B. CXCR4 signaling in health and disease. *Immunol Lett* 2016;177:6-15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2016.06.006>.
- [18] Castillo JJ, Xu L, Gustine JN, Keezer A, Meid K, et al. CXCR4 mutation subtypes impact response and survival outcomes in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with ibrutinib. *Br J Haematol* 2019;187:356-63. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16088>.
- [19] Poulain S, Roumier C, Bertrand E, Renneville A, Caillaud-Venet A, et al. TP53 mutation and its prognostic significance in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2017;23:6325-35. <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0007>.
- [20] Krzisch D, Guedes N, Boccon-Gibod C, Baron M, Bravetti C, et al. Cytogenetic and molecular abnormalities in Waldenström's macroglobulinemia patients: correlations and prognostic impact. *Am J Hematol* 2021;96:1569-79. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.26339>.
- [21] Nguyen-Khac F, Lambert J, Chapiro E, Grelier A, Mould S, et al. Chromosomal aberrations and their prognostic value in a series of 174 untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2013;98:649-54. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2012.070458>.
- [22] García-Sanz R, Dogliotti I, Zaccaria GM, Ocio EM, Rubio A, et al. 6q deletion in Waldenström macroglobulinemia negatively affects time to transformation and survival. *Br J Haematol* 2021;192:843-52. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.17028>.
- [23] Monnereau A, Troussard X, Cornet E, Delafosse P. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Volume 2 - Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire 2015.
- [24] Kyle RA, Therneau TM, Dispenzieri A, Kumar S, Benson JT, et al. Immunoglobulin m monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:184-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2013.02.005>.
- [25] Treon SP, Hunter ZR, Aggarwal A, Ewen EP, Masota S, et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Ann Oncol* 2006;17:488-94. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdj111>.
- [26] Kristinsson SY, Björkholm M, Goldin LR, McMaster ML, Turesson I, Landgren O. Risk of lymphoproliferative disorders among first-degree relatives of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia patients: a population-based study in

- Sweden. *Blood* 2008;112:3052-6. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-06-162768>.
- [27] Bustoros M, Sklaventis-Pistofidis R, Kapoor P, Liu C-J, Kastiritis E, et al. Progression risk stratification of asymptomatic Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2019;37:1403-11. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.00394>.
- [28] Kapoor P, Paludo J, Vallumsetla N, Greipp PR. Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know. *Blood Rev* 2015;29:301-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2015.03.001>.
- [29] Simon L, Fitsiori A, Lemal R, Dupuis J, Carpentier B, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica* 2015;100:1587-94. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2015.133744>.
- [30] Castillo JJ, Treon SP. How we manage Bing-Neel syndrome. *Br J Haematol* 2019;187:277-85. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.16167>.
- [31] Stone MJ, Pascual V. Pathophysiology of Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2010;95:359-64. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2009.017251>.
- [32] Sidana S, Larson DP, Greipp PT, He R, McPhail ED, et al. IgM AL amyloidosis: delineating disease biology and outcomes with clinical, genomic and bone marrow morphological features. *Leukemia* 2020;34:1373-82. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0667-6>.
- [33] Hivert B, Caron C, Petit S, Charpy C, Fankam-Siaka C, et al. Clinical and prognostic implications of low or high level of von Willebrand factor in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2012;120:3214-21. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-11-388256>.
- [34] Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol* 2019;32:658-65. <http://dx.doi.org/10.1097/WCO.0000000000000726>.
- [35] Le Cann M, Bouhour F, Viala K, Simon L, Tard C, et al. CANOMAD: a neurological monoclonal gammopathy of clinical significance that benefits from B-cell-targeted therapies. *Blood* 2020;136:2428-36. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020007092>.
- [36] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;113:4163-70. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-08-174961>.
- [37] Kastiritis E, Morel P, Duhamel A, Gavriatopoulou M, Kyrtonis MC, et al. A revised international prognostic score system for Waldenström's macroglobulinemia. *Leukemia* 2019;33:2654-61. <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-019-0431-y>.
- [38] Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Björkholm M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:116-20. <http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2003.50038>.
- [39] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis M-C, Zervas K, Tsalatas C, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-9. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.10.9926>.
- [40] Kastiritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis M-C, Roussou M, Hadjiharissi E, et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015;126:1392-4. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-05-647420>.
- [41] Rummel MJ, Lerchenmüller C, Hensel M, Goerner M, Buske C, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with Waldenström's macroglobulinemia (MW): results of a prospective, randomized, multicenter phase 3 study (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). *Blood* 2019;134:343. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-121909>.
- [42] Dimopoulos MA, García-Sanz R, Gavriatopoulou M, Morel P, Kyrtonis M-C, et al. Primary therapy of Waldenström 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;122:3276-82. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2013-05-503862>.
- [43] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Kanan S, Sheehy P, et al. Carfilzomib, rituximab, and dexamethasone (CaRD) treatment offers a neuropathy-sparing approach for treating Waldenström's macroglobulinemia. *Blood* 2014;124:503-10. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2014-03-566273>.
- [44] Castillo JJ, Meid K, Flynn CA, Chen J, Demos MG, et al. Ixazomib, dexamethasone, and rituximab in treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia: long-term follow-up. *Blood Adv* 2020;4:3952-9. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.202001963>.
- [45] Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, et al. Long-term follow-up of ibrutinib monotherapy in symptomatic, previously treated patients with Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2021;39:565-75. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.20.00555>.
- [46] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:241-50. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30632-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30632-5).
- [47] Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, Macdonald D, et al. Phase 3 trial of ibrutinib plus rituximab in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med* 2018;378:2399-410. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1802917>.
- [48] Buske C, Tedeschi A, Trotman J, García-Sanz R, MacDonald D, et al. Ibrutinib Plus rituximab versus placebo plus rituximab for Waldenström's macroglobulinemia: final analysis from the randomized phase III iNNOVATE study. *J Clin Oncol* 2022;40:52-62. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.00838>.
- [49] Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee H-P, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;136:2038-50. <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020006844>.
- [50] Tomowiak C, Poulain S, Herbaux C, Perrot A, Mahé B, et al. Obinutuzumab and idelalisib in symptomatic patients with relapsed/refractory Waldenström macroglobulinemia. *Blood Adv* 2021;5:2438-46. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003895>.
- [51] Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenström macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2020;7:e112-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30210-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30210-8).
- [52] Castillo JJ, Allan JN, Siddiqi T, Advani RH, Meid K, et al. Venetoclax in previously treated Waldenström macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2022;40:63-71. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.21.01194>.
- [53] Palomba ML, Qualls D, Monette S, Sethi S, Dogan A, et al. CD19-directed chimeric antigen receptor T cell therapy in Waldenström macroglobulinemia: a preclinical model and initial clinical experience. *J Immunother Cancer* 2022;10:e004128. <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-004128>.