

Aperçu

- La maladie de Waldenström (MW) est un sous-type de lymphome non hodgkinien indolent (à évolution lente) qui touche les petits lymphocytes (globules blancs). La MW est une maladie rare, dont le taux d'incidence est d'environ 6 cas par million de personnes aux États-Unis.
- Elle commence probablement par une ou plusieurs modifications acquises (mutations) de l'ADN d'un seul lymphocyte B. Le cancer cause la surproduction d'une protéine monoclonale appelée « immunoglobuline M » (IgM), qui peut entraîner un épaissement du sang connu sous le nom de « hyperviscosité ». Cette IgM monoclonale, une protéine, peut provoquer de nombreux symptômes, comme la fatigue, une perte de poids inexplicée, une enflure des ganglions lymphatiques ou de la rate, de la faiblesse et des saignements inexplicés.
- Plus de 90 pour cent des patients atteints de MW présentent une mutation du gène *MYD88* des cellules de leur lymphome. Cette mutation active des voies de croissance et de survie des cellules de la MW.
- Plus de 30 pour cent des patients atteints de MW présentent une mutation du gène *CXCR4*, qui favorise le retour des cellules de la MW vers la moelle osseuse.
- La cause exacte de la MW est inconnue; cependant, on pense que la génétique pourrait jouer un rôle dans cette maladie. Chez de nombreux patients atteints de MW, un membre de la famille est atteint de MW ou d'un lymphome qui y est étroitement lié, de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou d'un myélome multiple. Ce cancer se déclare le plus souvent chez des personnes de plus de 60 ans, est plus fréquent chez les hommes que chez les femmes et touche davantage de Blancs que de Noirs. La MW est également plus fréquente chez les personnes d'ascendance juive ashkénaze.
- Certains patients atteints de la MW ne présentent pas de symptômes au moment du diagnostic et peuvent ne pas nécessiter de traitement pendant des années. Dans de tels cas, les patients sont suivis de près pour déceler l'apparition de symptômes, selon une approche connue sous le nom de « attente vigilante ». Un traitement actif n'est instauré que lorsque des symptômes se manifestent.

- Il n'existe aucun remède pour la WM, mais la maladie peut être traitée. Des régimes thérapeutiques comprenant une association d'agents biologiques (traitement qui stimule le système immunitaire pour lutter contre le cancer), d'inhibiteurs de la signalisation (médicaments qui bloquent les signaux de croissance et de survie) et de chimiothérapie ont donné des résultats prometteurs. L'innocuité et l'efficacité de nouveaux traitements potentiels pour les patients atteints de MW, y compris l'utilisation de nouveaux médicaments et associations de médicaments, font l'objet de recherches dans le cadre d'essais cliniques. Récemment, l'ibrutinib (Imbruvica®) est devenu le premier médicament jamais approuvé pour le traitement de patients présentant les symptômes de la MW.

Introduction

« Lymphome » est le nom donné à de nombreux types de cancers qui se déclarent dans les lymphocytes (globules blancs). Il existe trois types de lymphocytes : les lymphocytes B (cellules B), les lymphocytes T (cellules T) et les cellules tueuses naturelles (NK). Les lymphocytes B produisent des anticorps pour combattre les infections; les lymphocytes T ont plusieurs fonctions, notamment celle d'aider les lymphocytes B à produire les anticorps qui combattent les infections; et les cellules tueuses naturelles s'attaquent aux cellules cancéreuses et aux virus.

Les lymphocytes passent par plusieurs stades de développement. Le stade final du développement des lymphocytes B est un plasmocyte mature produisant de l'immunoglobine. Le lymphome peut prendre naissance dans l'un ou l'autre de ces types de lymphocytes. En général, les lymphomes B sont plus fréquents que les lymphomes T.

Le lymphome se divise en deux grandes catégories : le lymphome de Hodgkin (LH) et le lymphome non hodgkinien (LNH). La maladie de Waldenström (MW) est un cancer rare des cellules B, classé par l'Organisation mondiale de la Santé comme un sous-type du LNH. La MW est également désignée sous le nom de « maladie lymphoproliférative à cellules B » et compte pour environ 1 à 2 pour cent des cancers hématologiques (du sang).

Cette fiche de renseignements décrit avec précision le diagnostic, le traitement et les résultats attendus de la MW, les nouveaux traitements à l'étude dans le cadre d'essais cliniques et les ressources de soutien. Pour plus de renseignements sur la MW, veuillez consulter la publication gratuite de la Leukemia & Lymphoma Society (LLS) intitulée *Non-Hodgkin Lymphoma*.

À propos de la maladie de Waldenström

La MW, également appelée « lymphome lymphoplasmocytaire » (LLP), est un rare cancer du sang indolent (à évolution lente) pouvant être soigné au moyen des traitements existants, mais incurable. De grandes quantités d'une protéine monoclonale anormale appelée « immunoglobuline M » (IgM ou « macroglobuline ») sont produites. Les immunoglobulines, parfois appelées « gammaglobulines », sont des protéines qui aident l'organisme à combattre les infections. Les principales catégories d'immunoglobulines (Ig) sont IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Un faible taux d'Ig peut entraîner des infections à répétition chez certains patients.

La MW commence probablement par une ou plusieurs modifications (mutations) de l'ADN d'un lymphocyte B (cellule B), qui se multiplie ensuite de façon incontrôlable. Ces mutations se produisent pendant le stade de maturation de la cellule, de sorte que celle-ci continue à reproduire des cellules plus malignes (cancéreuses). Il en résulte une surproduction d'anticorps IgM par les cellules B malignes.

Les cellules anormales de la MW prolifèrent principalement dans la moelle osseuse. Par conséquent, elles l'emportent sur les globules rouges sains, qui transportent l'oxygène, les globules blancs, qui combattent les infections, et les plaquettes, qui contribuent à la coagulation sanguine, et perturbent la production normale de sang. Un faible taux de globules rouges peut provoquer de l'anémie, qui cause de la fatigue et de la faiblesse; un faible taux de globules blancs rend la lutte contre les infections plus difficile pour l'organisme et un faible taux de plaquettes peut causer une augmentation des saignements et des ecchymoses.

Au moment du diagnostic, la MW touche le plus souvent le sang et la moelle osseuse; elle peut toutefois commencer presque n'importe où, se propager à n'importe quelle partie du corps et s'attaquer aux ganglions lymphatiques, au foie ou à la rate, ainsi qu'à l'estomac, aux intestins ou aux poumons. La MW touche rarement la peau ou la glande thyroïde.

Lymphome lymphoplasmocytaire (LLP)

Le LLP et la MW sont des types de lymphome à évolution lente étroitement reliés, qui émanent d'un précurseur de lymphocytes B.

Dans le LLP, les ganglions lymphatiques sont généralement plus touchés que dans la MW. Les deux maladies présentent des cellules lymphoplasmocytaires malignes. Le LLP est habituellement diagnostiqué au moyen d'une biopsie des ganglions lymphatiques et ne présente pas un taux sérique mesurable d'IgM monoclonale; le cas échéant, cette protéine est présente en faibles quantités. La MW est diagnostiquée au moyen d'un examen de la moelle osseuse, et une protéine IgM est presque toujours présente, habituellement en concentration plus élevée.

Incidence, causes et facteurs de risque

La MW est une maladie rare, dont le taux d'incidence est d'environ 6 cas par million de personnes aux États-Unis. Environ 1 000 à 1 500 personnes reçoivent chaque année un diagnostic de MW aux États-Unis. La MW est causée par l'accumulation, surtout dans la moelle osseuse, de lymphocytes clonaux, de cellules lymphoplasmocytaires et de plasmocytes qui sécrètent de l'IgM monoclonale. La plupart des cas de LPL sont des MW et moins de 5 pour cent des cas sont des LPL sécrétant des IgA ou des IgG ou non sécrétants. La MW compte pour environ 1 à 2 pour cent des cancers hématologiques (du sang).

Certains facteurs de risque peuvent jouer un rôle dans l'apparition de la MW. Un facteur de risque est tout ce qui peut augmenter la probabilité qu'une personne contracte une maladie. Il n'existe actuellement aucun moyen connu de prévenir ce cancer, et ses causes exactes sont inconnues.

Les facteurs suivants peuvent augmenter les risques de contracter la MW, bien que la plupart des personnes qui les présentent ne la contracteront jamais.

- Âge — Le risque de MW augmente avec l'âge. L'âge médian au moment du diagnostic est de 63 ans.
- Sexe — Les hommes sont plus susceptibles que les femmes d'être touchés par ce cancer.
- Race — L'incidence de la MW est plus élevée chez les Blancs et est rare dans les autres groupes de la population.
- Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI) — La GMSI est une anomalie des cellules productrices d'anticorps qui est liée à la MW et à un autre cancer du sang à cellules B appelé « myélome ». Dans la plupart des cas, la GMSI ne cause pas de problèmes de santé, mais jusqu'à 25 pour cent des personnes atteintes de GMSI, surtout celles présentant une IgM monoclonale, contracteront la MW, un autre type de LNH ou un myélome. Veuillez consulter les publications gratuites de la LLS intitulées *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS) Facts* et *Myeloma* (en anglais) sur le site www.LLS.org/booklets.
- Hérité — Des facteurs génétiques semblent jouer un rôle dans l'apparition de la MW; en effet, des études montrent des prédispositions familiales pour la WM ou un autre type de lymphome chez environ 20 pour cent des cas examinés.
- Facteurs environnementaux — Le rôle de l'environnement dans l'apparition de la MW est inconnu. Cependant, le ministère des Affaires des anciens combattants des États Unis a classé le lymphome non hodgkinien comme un cancer associé à l'agent Orange. Pour plus de renseignements, consultez la section *Nous sommes là pour vous aider* à la page 10.

Autres facteurs de risque actuellement à l'étude :

- Les scientifiques ont récemment réalisé des progrès dans la compréhension de la manière dont certains changements de l'ADN peuvent transformer des lymphocytes normaux en cellules de lymphome. Ils commencent également à comprendre comment des changements dans l'ADN de certaines cellules de lymphome les incitent à produire des taux élevés d'IgM, une des principales causes des symptômes de la MW.
- Dans la MW, la mutation la plus courante se produit dans le gène *MYD88*. Plus de 90 pour cent des patients sont porteurs de cette mutation dans les cellules de la MW. La mutation *MYD88 L265P* active les voies de croissance et de survie, y compris la tyrosine kinase de Bruton (BTK), la cible de l'ibrutinib.
- Environ un tiers des patients atteints de MW sont également porteurs d'une mutation du gène *CXCR4* qui active les voies de croissance et de survie. Plus de trente différents types de mutations se produisent chez les patients atteints de MW, et le type particulier de mutation du gène *CXCR4* peut influencer sur la présentation de la maladie au moment du diagnostic. Les patients porteurs de mutations non-sens du *CXCR4* peuvent présenter un taux sérique d'IgM plus élevé et une atteinte de la moelle osseuse. (Les « mutations non-sens » sont des mutations qui causent une coupure de la protéine *CXCR4*, créant ainsi une protéine plus courte, dépourvue du segment qui permet de la désactiver.) Les cellules de la MW présentant des mutations du gène *CXCR4* sont également résistantes à l'ibrutinib.

Symptômes et complications

Au moins 25 pour cent des personnes atteintes de la MW sont asymptomatiques (ne présentent aucun symptôme), et le cancer est diagnostiqué en raison de résultats anormaux d'analyses sanguines, habituellement effectuées à l'occasion d'un examen physique de routine.

Certains patients sont asymptomatiques (ne présentent aucun symptôme). Les signes et symptômes peuvent être semblables à ceux de personnes atteintes d'autres types de LNH. Les symptômes de la MW sont principalement associés aux effets de :

- la présence de cellules de la MW dans la moelle;
- la présence d'IgM monoclonale dans le sang.

Les symptômes précoces les plus fréquents de la MW sont la fatigue et la faiblesse causées par l'anémie. Les autres symptômes fréquents sont :

- la fièvre;
- les sueurs nocturnes;
- la perte de poids;

- l'enflure des ganglions lymphatiques;
- l'enflure de la rate et du foie;
- la neuropathie périphérique (engourdissement ou sensation de picotements dans les pieds, les jambes et les mains).

Une réduction lente et graduelle de la fonction rénale peut se produire dans la MW. Cependant, une insuffisance rénale aiguë est rare.

Voici plusieurs caractéristiques distinctives de la MW présentes chez certains patients, mais pas tous.

Le *syndrome d'hyperviscosité* est une forte accumulation d'IgM dans le sang. Ces protéines épaississent le sang et ralentissent le débit sanguin. Lorsque le sang devient trop épais, il circule difficilement dans les petits vaisseaux sanguins. Cela cause une mauvaise circulation dans le cerveau, pouvant entraîner des problèmes semblables à un accident vasculaire cérébral, notamment un trouble de l'élocution et la faiblesse d'un côté du corps. Il peut aussi solliciter davantage le cœur, entraînant une insuffisance cardiaque congestive. Le syndrome d'hyperviscosité se manifeste chez environ 10 à 30 pour cent des patients atteints de MW. Les patients ayant un taux sérique d'IgM supérieur à 50 grammes par litre (g/l) sont considérés comme plus à risque d'être atteints du syndrome d'hyperviscosité. Un syndrome d'hyperviscosité de longue durée non traité peut entraîner des complications possiblement mortelles. Généralement, les symptômes du syndrome d'hyperviscosité ne se manifestent que si la viscosité sérique est particulièrement élevée. Les patients doivent donc subir des analyses périodiques afin de détecter une possible progression du syndrome d'hyperviscosité.

Les problèmes suivants sont associés au syndrome d'hyperviscosité :

- Anomalies de la coagulation et saignements pouvant résulter de l'interaction entre l'IgM et les facteurs de coagulation du sang;
- Saignements pouvant se produire lorsque les IgM monoclonales recouvrent les plaquettes, nuisant ainsi à leur fonctionnement.

Voici certains des symptômes les plus fréquents du syndrome d'hyperviscosité :

- Saignements anormaux, particulièrement du nez, des gencives et des muqueuses du tube digestif;
- Fatigue;
- Maux de tête;
- Infections;
- Vertige;
- Troubles de la vue (vision trouble);
- Changements dans l'état mental (allant de la confusion mentale à la démence);
- Essoufflement.

Un syndrome d'hyperviscosité symptomatique est considéré comme une urgence médicale et nécessite un traitement par plasmaphérèse, qui réduit rapidement la concentration des IgM dans le sang. Un traitement approprié de la MW pourrait aussi s'imposer pour réduire le nombre de cellules produisant ces protéines anormales. Si le syndrome n'est pas traité, les protéines s'accumulent jusqu'à atteindre de nouveau un taux élevé et les symptômes réapparaissent.

La *maladie des agglutinines froides* survient lorsque les IgM monoclonales détruisent les globules rouges alors que le patient est dans un environnement à basse température. Environ 10 pour cent des patients atteints de MW présentent cette anémie hémolytique acquise.

La *cryoglobulinémie* survient lorsque les IgM monoclonales du sang épaississent et se gélifient lorsqu'elles sont exposées à des températures froides, ce qui entraîne des problèmes de circulation dans les régions directement exposées au froid, comme le bout des doigts, les oreilles et le nez; des douleurs articulaires; des problèmes rénaux; des lésions cutanées; et le purpura (décoloration violacée ou brun rouge de la peau). Jusqu'à 20 pour cent des patients atteints de MW peuvent contracter cette maladie, bien que moins de 5 pour cent des patients présentent des symptômes.

La *maladie de Raynaud* (également appelée « syndrome de Raynaud ») est associée à la fois à la maladie des agglutinines froides et à la cryoglobulinémie. Ce syndrome est caractérisé par des signes de mauvaise circulation des globules rouges dans les vaisseaux sanguins situés près du nez, des oreilles, des doigts et des orteils en réaction à des températures froides. Les manifestations du syndrome de Raynaud sont notamment une sensation de froid, un engourdissement, des fourmillements, une décoloration des zones touchées et des douleurs aux mains et aux pieds à des températures fraîches.

Voici quelques options de traitement de soutien pouvant aider à la prise en charge de la MW :

La *plasmaphérèse* est utilisée lorsque le taux d'IgM est très élevé et que le sang devient très épais. Elle réduit la viscosité (l'épaisseur) du sang à l'aide d'un appareil permettant de séparer le plasma (la partie liquide du sang) contenant la protéine anormale des cellules sanguines. Les cellules sont retournées à la personne en traitement, alors que le plasma, qui contient les anticorps, est éliminé et remplacé par d'autres liquides. Un médicament visant à prévenir la coagulation du sang (un anticoagulant) est administré dans une veine pendant l'intervention. Un traitement de plasmaphérèse seul peut être indiqué lorsque l'hyperviscosité est le seul symptôme du patient. L'insuffisance rénale peut généralement être corrigée et les symptômes d'hyperviscosité soulagés par l'élimination des protéines anormales au moyen de la plasmaphérèse. Dans certains cas, on a recours à la plasmaphérèse lorsque la MW d'un patient n'est pas maîtrisée par la chimiothérapie, la thérapie biologique ou d'autres traitements.

Des transfusions de globules rouges visant à traiter l'anémie peuvent être salutaires aux patients atteints de MW. Toutefois, ces transfusions pourraient réduire leur débit sanguin capillaire en raison d'une hyperviscosité. Ils ne devraient donc pas subir de transfusion à moins d'avoir reçu au préalable un traitement de l'hyperviscosité pour réduire le taux sérique d'IgM.

Une *splénectomie*, l'ablation chirurgicale de la rate, pourrait être nécessaire chez certains patients atteints de MW, mais cela est rare. Cette intervention est toutefois indiquée chez certains patients atteints de MW présentant une hypertrophie douloureuse de la rate et pour lesquels un traitement médicamenteux n'a pas été utile. De plus, la splénectomie peut aussi bénéficier à certaines personnes présentant une hypertrophie de la rate et chez qui apparaît une grave déplétion des globules sanguins.

Diagnostic

Un diagnostic de MW peut être soupçonné lorsque le résultat des analyses sanguines indique une faible numération globulaire ou un taux de protéines anormalement élevé. Afin de déterminer la présence et la quantité d'IgM monoclonales, une analyse supplémentaire appelée « électrophorèse des protéines sériques » (EPS) est effectuée. L'ESP sert à identifier la présence de protéines anormales et l'absence de protéines normales, ainsi qu'à déterminer l'augmentation ou la diminution des différents groupes de protéines présentes dans le sérum. Cette analyse est généralement prescrite afin de détecter une production excessive de protéines spécifiques (immunoglobulines). Elle mesure les cinq types d'immunoglobuline (IgG, IgA, IgM, IgE et IgD). La production excessive d'une immunoglobuline monoclonale peut se présenter dans les résultats de laboratoire comme un pic sur un graphique. Généralement, un taux d'IgM supérieur à 3 grammes par décilitre (g/dl) est une indication de la MW.

Voici d'autres résultats habituels des analyses sanguines :

- Globules rouges :
 - L'anémie (faible taux de globules rouges) est présente chez la plupart des patients lors du diagnostic.
 - Les taux d'hémoglobine et d'hématocrite (mesures de la concentration de globules rouges dans le sang) sont souvent faibles, bien que leur quantité absolue puisse être normale ou quasi-normale, en raison d'une augmentation du plasma (la partie liquide du sang).
- Globules blancs : Le diagnostic peut révéler une diminution de la numération des globules blancs (leucopénie). Toutefois, le nombre de lymphocytes (un type de globules blancs) est habituellement élevé.
- Bêta₂-microglobuline (B₂M) : Le diagnostic montre souvent un taux élevé de B₂M. La B₂M est une protéine qui se trouve à la surface de nombreuses cellules, y compris les lymphocytes, et est un marqueur de la charge tumorale. Son taux est également élevé chez les patients dont la fonction rénale est anormale.

- Immunoglobulines : Il pourrait y avoir une baisse du nombre des immunoglobulines non atteintes (IgG, IgA, IgD et IgE).

Parce que les symptômes de la MW peuvent aussi être causés par des problèmes non cancéreux, comme des infections, ou par d'autres types de cancer, un diagnostic de MW ne peut être confirmé qu'en effectuant une ponction et une biopsie de la moelle osseuse, au cours desquelles un pathologiste (un médecin spécialisé dans l'évaluation des cellules, des tissus et des organes pour diagnostiquer les maladies) prélève et examine au microscope une petite quantité d'os et de moelle afin de vérifier la présence de cellules de lymphome. Une biopsie de la moelle osseuse peut être réalisée au cabinet du médecin ou à l'hôpital, et le patient peut habituellement retourner chez lui après l'intervention. Dans de rares cas, une biopsie des ganglions lymphatiques, qui consiste à prélever des tissus sur un ganglion lymphatique, pourrait servir à diagnostiquer la MW, bien que cette méthode soit plus utile pour d'autres types de lymphomes.

Voici d'autres analyses de laboratoire utilisées pour le diagnostic de la MW :

- Immunophénotypage : Il s'agit d'une méthode permettant d'identifier un type particulier de cellules dans un échantillon de sang ou de cellules de moelle afin de déterminer si les lymphocytes anormaux sont des cellules B ou des cellules T. Les lymphocytes B anormaux sont associés à la MW et se caractérisent par les marqueurs de cellules CD19, CD20, CD22, CD79 et FMC7. CD signifie classe de différenciation, qui sert à identifier un antigène à la surface de la cellule. Il y a expression du CD5, du CD10 et du CD23 dans 10 à 20 pour cent des cas de MW.
- Cytométrie de flux : Cette analyse consiste à mesurer les propriétés d'une cellule au moyen d'un colorant sensible à la lumière et d'un faisceau laser ou d'un autre type de lumière. Elle est souvent utilisée pour observer des marqueurs à la surface des cellules ou à l'intérieur des lymphocytes. La cytométrie de flux aide de plus en plus les médecins à déterminer le type exact de lymphome chez un patient.
- Analyse d'urine recueillie sur une période de 24 heures : Cette analyse sert à détecter des taux élevés de protéines dans l'urine.

Examens d'imagerie

Il s'agit notamment de la tomодensitométrie (CT ou TDM), qui peut examiner le thorax, l'abdomen et le bassin afin de détecter une enflure des ganglions lymphatiques et une hypertrophie du foie et/ou de la rate. Un examen du squelette (radiographies du squelette) peut aider à distinguer la MW d'un cancer semblable des cellules plasmiques appelé « myélome ». À la différence du myélome, la MW ne présente pas de lésions ostéolytiques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et/ou la tomographie par émission de positons (TEP) peuvent être utiles pour localiser le lymphome dans l'organisme.

Pour plus de renseignements sur les analyses de laboratoire et examens d'imagerie, veuillez consulter la publication gratuite de la LLS intitulée *Understanding Lab and Imaging Tests* (en anglais).

Planification du traitement

La situation médicale de chaque patient est différente et doit être évaluée individuellement par un hémato-oncologue spécialisé dans le traitement du LNH. Il est important que vous et les membres de votre équipe médicale discutiez de toutes les options de traitement, y compris les traitements actuellement à l'étude dans le cadre d'essais cliniques.

Les plans de traitement de la MW sont conçus pour chaque patient en fonction de plusieurs facteurs, notamment :

- La nature et l'étendue des symptômes;
- La nécessité de contrôler plus rapidement la maladie;
- L'âge du patient et son admissibilité à une greffe de cellules souches (généralement, une greffe de cellules souches est réservée aux patients de moins de 70 ans);
- L'état de santé général et la qualité de vie du patient;
- Le besoin potentiel d'une greffe de cellules souches dans l'avenir.

Pour plus de renseignements sur le choix d'un médecin ou d'un centre de traitement, veuillez consulter la publication gratuite de la LLS intitulée *Choosing a Blood Cancer Specialist or Treatment Center* (en anglais).

Traitement

Il existe plusieurs options de traitement pour la prévention et la suppression des symptômes de la MW et l'amélioration de la qualité de vie des patients. Tous les patients nouvellement diagnostiqués de la MW n'auront pas besoin d'un traitement immédiat. Vingt-cinq pour cent des patients atteints de MW sont asymptomatiques (ne présentent aucun symptôme) lors du diagnostic et 50 pour cent d'entre eux n'auront besoin d'aucun traitement au cours des trois années suivantes.

Les patients asymptomatiques sont en observation médicale selon une approche appelée « attente vigilante » ou « attente sous surveillance ». Ces patients ne commencent à suivre un traitement actif que si des symptômes se manifestent. Dans le passé, l'augmentation du taux d'IgM était le critère de référence pour commencer le traitement. Il a cependant été établi que le taux d'IgM seul ne reflète pas exactement la charge tumorale ni le pronostic de la MW. À ce jour, rien n'indique que le traitement de patients asymptomatiques atteints de MW soit plus salutaire en matière de survie qu'un traitement entamé à l'apparition de symptômes.

Afin d'identifier les patients symptomatiques qui nécessitent un traitement immédiat, le deuxième Atelier international sur la maladie de Waldenström a déterminé qu'il convient de commencer le traitement lorsque les patients présentent les symptômes suivants :

- Fièvre récurrente;
- Sueurs nocturnes;
- Fatigue causée par l'anémie avec un taux d'hémoglobine égal ou inférieur à 10 grammes par décilitre (g/dl); ou un taux de plaquettes inférieur à 100 grammes par litre (g/l) causé par une infiltration de la maladie dans la moelle osseuse; ou une fatigue causée par la perte de poids;
- Grave neuropathie périphérique causée par l'IgM;
- Insuffisance rénale causée par l'IgM anormale;
- Amylose systémique et lésions de certains organes en lien avec l'IgM.

Les complications suivantes peuvent également constituer des indications de traitement :

- Syndrome d'hyperviscosité;
- Cryoglobulinémie symptomatique;
- Maladie des agglutinines froides symptomatique;
- Adénopathie symptomatique (hypertrophie des ganglions lymphatiques) et/ou hépatosplénomégalie (hypertrophie simultanée du foie et de la rate).

Un certain nombre de traitements sont efficaces contre la MW, mais peu d'études ont comparé différents traitements pour déterminer si l'un est meilleur que l'autre. À l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement standard, en monothérapie ou en association, pour tous les patients. On conseille aux patients de discuter avec leurs médecins du traitement adapté à leur situation.

Le traitement de patients atteints de MW qui n'ont pas encore été traités comprend les agents alkylants et d'autres agents chimiothérapeutiques, les analogues nucléosidiques puriques, les anticorps monoclonaux, les corticostéroïdes, les agents immunomodulateurs et les inhibiteurs du protéasome. L'inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, l'ibrutinib (Imbruvica®), a été récemment approuvé par la FDA des États-Unis pour le traitement de patients atteints d'une MW symptomatique.

Voici des traitements spécifiques :

Pharmacothérapie

- **Agents alkylants :** Cette classe de médicaments chimiothérapeutiques comprend le chlorambucil (Leukeran®), la cyclophosphamide (Cytosan®), le melphalan (Alkeran®) et la bendamustine (Treanda®). Treanda est approuvé par la FDA pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome non

hodgkinien (LNH) indolent ayant progressé durant un traitement par le rituximab (Rituxan®) ou contenant du rituximab, ou dans les six mois qui suivent, et ce médicament est actif dans la MW. Un essai comparant l'association Treanda plus Rituxan avec le schéma R-CHOP (rituximab [Rituxan] plus cyclophosphamide, doxorubicine [hydroxydoxorubicine], Oncovin® [vincristine], prednisone) a montré une meilleure survie sans progression chez les patients atteints de MW traités par Treanda et Rituxan. Ces médicaments endommagent directement l'ADN des cellules. Les personnes candidates à une greffe de cellules souches ne doivent pas être traitées avec des agents alkylants – à l'exception de la cyclophosphamide – parce que ces médicaments sont susceptibles de diminuer la production de globules rouges, globules blancs et plaquettes fonctionnels.

- **Thérapie biologique (anticorps monoclonaux) :** Thérapie biologique (anticorps monoclonaux) : Les thérapies biologiques sont un type de thérapie ciblée dirigée contre des protéines en particulier. Le rituximab (Rituxan) cible une protéine appelée « CD20 » qui se trouve à la surface des cellules B, y compris des cellules de la MW; il est approuvé par la FDA, en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de certains types de LNH. Rituxan est aussi considéré comme un choix très efficace pour le traitement de patients atteints de neuropathies liées à l'IgM. L'alemtuzumab (Campath®) cible une autre protéine, appelée « CD52 », située sur la membrane des cellules de lymphome. Campath est approuvé par la FDA pour le traitement de la LLC, mais s'est également avéré efficace chez certains patients atteints de MW et fait actuellement l'objet d'essais cliniques (voir *Traitements en cours d'étude* à la page 8).
- **Inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) :** Cette classe de médicaments cible la BTK, qui est activée par la mutation *MYD88 L265P*. La FDA a approuvé l'ibrutinib (Imbruvica®) par voie orale pour le traitement des patients atteints de MW symptomatiques. Les mutations du gène *CXCR4* peuvent avoir une incidence sur la réponse à l'ibrutinib.
- **Corticostéroïdes :** Les stéroïdes comme la dexaméthasone et la prednisone, ainsi que d'autres glucocorticoïdes, peuvent être utiles dans le traitement de la WM, particulièrement chez les patients ayant une numération globulaire très faible et qui ne sont pas candidats à des traitements par des médicaments agissant sur la production normale de cellules sanguines. Les corticostéroïdes aident également à réduire les nausées et les vomissements que les autres agents chimiothérapeutiques peuvent entraîner.
- **Agents immunomodulateurs :** La thalidomide (Thalomid®) est un médicament approuvé pour le traitement du myélome et son efficacité a été démontrée

chez certains patients atteints de MW, bien qu'elle fasse encore l'objet d'essais cliniques. Les meilleurs résultats de la thalidomide chez les patients atteints de MW ont été obtenus lorsqu'elle était utilisée en association avec d'autres médicaments, comme Rituxan ou la dexaméthasone.

- **Inhibiteurs de mTOR :** Cette classe de médicaments inhibe la voie de la cible de la rapamycine chez les mammifères (mTOR), qui favorise la croissance et la survie des cellules. L'évérolimus (Affinitor®) est un médicament pris par voie orale approuvé pour des cancers autres que ceux du sang, mais qui fait actuellement l'objet d'essais cliniques pour la MW.
- **Inhibiteurs du protéasome :** Cette classe de médicaments bloque l'action des protéasomes (complexes cellulaires qui dégradent les protéines). Le bortézomib (Velcade®) est approuvé par la FDA pour le traitement de patients atteints de myélome et de lymphome à cellules du manteau qui ont déjà reçu au moins un autre traitement. Velcade induit l'apoptose (mort cellulaire) des principales cellules lymphoplasmocytaires de la MW. La neuropathie est une conséquence importante de l'utilisation de Velcade chez les patients atteints de MW et on a étudié la possibilité d'une administration hebdomadaire (plutôt que deux fois par semaine) afin de réduire le risque de neuropathie. Le carfilzomib (Kyprolis®), un inhibiteur du protéasome qui présente un faible de risque de neuropathie, s'est récemment avéré actif chez les patients atteints de MW en association avec le rituximab et la dexaméthasone. Le carfilzomib est approuvé par la FDA des États-Unis pour les patients déjà traités pour un myélome.
- **Analogues nucléosidiques puriques :** Cette classe de médicaments comprend la pentostatine (Nipent®), la fludarabine (Fludara®) et la cladribine (Leustatin®). L'efficacité de la pentostatine a été démontrée chez les patients qui sont candidats à une chimiothérapie à forte dose avec greffe autologue de cellules souches. La fludarabine est approuvée par la FDA pour le traitement de patients atteints de LLC qui n'ont pas répondu à au moins un schéma posologique standard contenant un agent alkylant ou dont la maladie a progressé pendant un tel traitement. Les patients qui sont candidats à une greffe de cellules souches ne doivent pas être traités par la fludarabine ni par la cladribine tant qu'un nombre suffisant de cellules souches n'a pas été recueilli. De plus, un rapport a indiqué que les combinaisons basées sur les analogues nucléosidiques peuvent être associées à un risque accru de transformation de la maladie ou de syndrome myélodysplasique (une maladie où la moelle osseuse ne produit pas efficacement les cellules sanguines).

Polythérapies

D'après les résultats favorables signalés au cours d'études récentes, l'utilisation de polythérapies (traitement par deux médicaments ou plus) est de plus en plus favorisée chez les patients jamais traités ou ayant connu une récurrence de la MW.

Voici quelques exemples d'associations médicamenteuses couramment utilisées pour le traitement de patients atteints de MW :

- BDR : bortézomib (Velcade), dexaméthasone et rituximab (Rituxan);
- VR : bortézomib (Velcade) et rituximab (Rituxan);
- CaRD : carfilzomib (Kyprolis), rituximab (Rituxan), dexaméthasone;
- RCD : cyclophosphamide (Cytosan), bortézomib (Velcade), dexaméthasone et rituximab (Rituxan);
- Benda-R : bendamustine (Treanda) et rituximab (Rituxan);
- FR : fludarabine (Fludara) et rituximab (Rituxan).

Des essais cliniques sont en cours pour déterminer les résultats à long terme et les effets secondaires indésirables des stratégies de polythérapie pour le traitement de la MW.

Certains effets tardifs ou à long terme ont été associés à l'utilisation d'agents alkylants et d'analogues nucléosidiques puriques, comme la transformation en une MW plus agressive et l'apparition d'un syndrome myélodysplasique ou d'une leucémie myéloïde aiguë. Les patients devraient discuter avec leur médecin des bienfaits et des risques de tout traitement. Consultez la publication gratuite de la LLS intitulée *Long-Term and Late Effects of Treatment in Adults* (en anglais) pour plus de renseignements sur les effets à long terme potentiels des traitements par ces médicaments et d'autres.

Radiothérapie

La radiothérapie n'est pas souvent utilisée pour traiter les patients atteints de MW en raison des effets toxiques de ce traitement sur les patients âgés. Elle peut être utilisée dans les rares cas de lésions osseuses.

Greffe de cellules souches

La greffe de cellules souches est à l'étude dans le cadre d'essais cliniques pour le traitement de la MW. Ce traitement est rarement utilisé chez les patients nouvellement diagnostiqués, sauf lorsqu'ils présentent plusieurs risques élevés, mais une chimiothérapie à forte dose avec greffe de cellules souches demeure possible chez certains patients en rechute et/ou réfractaires, particulièrement les plus jeunes ayant connu plusieurs rechutes ou dont la maladie primaire est réfractaire. Il existe deux principaux types de greffes de cellules souches : autologue et allogénique.

La greffe de cellules souches autologue est le type le plus fréquent chez les patients atteints de MW. Cette intervention utilise les propres cellules souches du patient pour rétablir la production de cellules sanguines après une chimiothérapie intensive. D'après les données tirées d'un certain nombre d'essais cliniques, les greffes de cellules souches autologues ont un taux de réponse élevé, même chez les patients dont la maladie était réfractaire à plusieurs schémas de chimiothérapie standards. La greffe allogénique de cellules souches (injection des cellules souches d'un donneur chez un patient) comporte davantage de risques et d'effets secondaires qu'une greffe de cellules souches autologue et est habituellement réservée aux patients plus jeunes à un stade avancé de la maladie qui n'ont pas répondu, ou ne répondent plus, aux autres options thérapeutiques.

Une nouvelle approche pour réaliser les greffes allogéniques de cellules souches, appelée « greffe à intensité réduite » ou « greffe non myéloablativ », utilise des doses plus faibles de chimiothérapie ou de radiothérapie. Ce type de greffe peut convenir aux patients plus âgés et plus malades qui ne répondent pas aux autres traitements.

Consultez votre médecin pour savoir si la greffe de cellules souches peut vous convenir. Pour plus de renseignements sur les greffes de cellules souches, veuillez consulter la publication gratuite de la LLS intitulée *Blood and Marrow Stem Cell Transplantation* (en anglais).

Effets secondaires du traitement chez les patients atteints de MW

Les effets secondaires du traitement dépendent de nombreux facteurs, dont le type de traitement et la posologie, l'âge du patient et les problèmes médicaux coexistants. Le traitement peut causer de la fatigue, des nausées, de la fièvre, des frissons, des étourdissements, de l'essoufflement, de la confusion, une perte de cheveux temporaire et d'autres effets secondaires. La prise en charge des effets secondaires est importante. Si vos effets secondaires vous préoccupent, demandez de l'aide à votre médecin. La plupart des effets secondaires sont temporaires et disparaissent à la fin du traitement. Pour obtenir des renseignements sur les médicaments précis, consultez la publication gratuite de la LLS intitulée *Understanding Side Effects of Drug Therapy* (en anglais).

Traitements des patients atteints d'une MW récidivante ou réfractaire

Comme la MW est incurable et évolue lentement, pratiquement tous les patients connaissent une récurrence (retour du cancer) et/ou une maladie réfractaire (le cancer résiste au traitement) après le traitement initial, et nécessiteront un traitement supplémentaire. Plusieurs combinaisons de traitement pour la MW récidivante et/ou réfractaire ont été mises à l'essai, mais aucun essai comparatif visant à identifier le mode de traitement le plus efficace n'a été réalisé.

Le choix de traitement d'un patient ayant une MW récidivante et/ou réfractaire dépend de plusieurs facteurs, notamment :

- Le traitement initial utilisé;
- La qualité et la durée de la réponse au traitement initial;
- La tolérance au traitement initial;
- L'admissibilité à une greffe de cellules souches.

Les recommandations de traitement pour la MW récidivante ou réfractaire formulées lors du quatrième Atelier international sur la maladie de Waldenström comprennent la reprise du traitement si le patient a obtenu une réponse qui a duré au moins 12 mois. Chez les patients ayant connu une brève rémission ou une résistance au traitement initial, il est recommandé d'utiliser différentes classes de médicaments, soit en monothérapie, soit en association.

Voici certains des traitements à utiliser en monothérapie ou en association :

- Ibrutinib (Imbruvica);
- Fludarabine (Fludara);
- Bortezomib (Velcade);
- Alemtuzumab (Campath);
- Bendamustine (Treanda), soit en monothérapie, soit en association avec le rituximab (Rituxan);
- Évérolimus (Affinitor).

Traitements en cours d'étude

Les patients sont encouragés à explorer les essais cliniques. Les essais cliniques mettent à l'essai de nouveaux médicaments et traitements, dont beaucoup sont financés par les programmes de recherche de la LLS, avant d'être approuvés par la FDA comme traitements standards.

Les essais cliniques sont des études de recherche soigneusement contrôlées, réalisées selon des directives rigoureuses, afin d'aider les chercheurs à déterminer les bienfaits et les effets secondaires indésirables éventuels de nouveaux traitements. Ils sont précis et très sécuritaires. La participation des patients aux essais cliniques est importante pour la mise au point de nouveaux traitements plus efficaces pour la MW et peut leur offrir des options de traitement supplémentaires. Les patients que la participation à des essais cliniques intéresse devraient consulter leurs médecins pour savoir si un essai clinique leur convient. Pour plus de renseignements sur les essais cliniques, consultez la publication gratuite de la LLS intitulée *Understanding Clinical Trials for Blood Cancers* (en anglais) ou visitez www.LLS.org/clinicaltrials.

Vous trouverez ci-dessous certaines classes de nouveaux traitements et médicaments en cours d'étude.

- Plusieurs nouveaux traitements prometteurs sur la MW en cours d'étude ciblent la signalisation *MYD88* et non *MYD88* dans la MW. C'est notamment le cas d'un essai clinique à venir sur l'ibrutinib chez des patients atteints de MW symptomatiques qui n'ont pas encore été traités. Cette étude clarifiera le rôle de la voie de signalisation *MYD88* pour le traitement de première intention de la MW.
- Lors d'une étude prospective de l'idélalisib, portant sur des patients déjà traités présentant diverses tumeurs malignes à cellules B indolentes, un taux de réponse global de 70 pour cent a été observé chez les patients atteints de MW de cette série. L'idélalisib a été approuvé par la FDA pour d'autres indications de tumeurs malignes à cellules B et une étude prospective visant à définir plus clairement le rôle de cet agent chez les patients atteints de MW déjà traités est sur le point de commencer.
- L'ABT-199, l'inhibiteur du lymphome-2 à cellules B (BCL-2), induit la mort cellulaire dans les cellules de la MW traitées par l'ibrutinib ou l'idélalisib. Lors d'une étude clinique prospective portant sur des patients déjà traités présentant diverses tumeurs malignes à cellules B indolentes, trois patients atteints de MW sur quatre ont montré une réponse, dont une réponse complète. On envisage la réalisation d'une étude prospective qui évaluerait l'ABT-199 chez des patients atteints de MW dont la maladie a déjà été traitée, et de futures études visant à évaluer l'ABT-199 en association avec d'autres agents actifs dans le traitement de la MW, dont l'ibrutinib ou l'idélalisib, seront également dignes d'intérêt.
- Le gène *CXCR4* a muté chez 30 à 35 pour cent des patients et peut résister à de nombreux traitements, y compris l'ibrutinib et l'idélalisib. L'utilisation d'agents bloquants du *CXCR4* (plérixafor, BMS536964) a mis fin à cette résistance. Un essai clinique visant à évaluer l'association d'ibrutinib et d'un agent bloquant du *CXCR4* chez des patients atteints de MW présentant une mutation du *CXCR4* est en cours de planification.
- En raison de la prévalence élevée de neuropathie liée au traitement par le bortézomib dans la MW, des études visant à élaborer un médicament qui ne cause pas de neuropathie sont aussi prévues. L'oprozomib, administré par voie orale, est un inhibiteur du protéasome époxyctone semblable au carfilzomib. Une étude de phase II portant sur des patients atteints de MW déjà traités a obtenu un taux de réponse global de 59 pour cent. Des études de phases I et II ont démontré que l'oprozomib ne cause pas de neuropathie, bien que l'intolérance gastro-intestinale soit fréquente. L'ixazomib est un nouvel inhibiteur du protéasome, qui s'est révélé actif chez les patients atteints d'un myélome récidivant/réfractaire, sans neuropathie importante, bien que les

éruptions cutanées soient fréquentes. Des essais cliniques portant sur l'association ixazomib, dexaméthasone et rituximab (IDR) chez des patients atteints de MW symptomatiques non traités aux États-Unis et sur des patients atteints de MW déjà traités (en Europe) ont débuté.

- Un traitement par lymphocytes T modifiés par les récepteurs d'antigènes chimériques (RAC) a donné des résultats prometteurs pour plusieurs tumeurs malignes à cellules B. Une seconde génération de RAC a montré une solide activité préclinique et un essai clinique est maintenant en cours sur des patients ayant une MW récidivante ou réfractaire, dans lequel un conditionnement par chimiothérapie est suivi par une dose unique de lymphocytes T autologues modifiés par les RAC 19-28z.

Complications de la maladie

Transformation : Il arrive dans de rares cas que la MW du patient se transforme en lymphome non hodgkinien agressif. Cette complication est habituellement associée à une hypertrophie importante des ganglions lymphatiques et/ou de la rate, à une élévation du taux sérique de lactodéshydrogénase (LDH), ainsi qu'à une perte de poids, à de la fièvre et à des sueurs nocturnes. Des anomalies cytogéniques sont souvent observées dans les tissus touchés – par exemple, les ganglions lymphatiques et/ou la moelle osseuse – au moment de la transformation. Une association entre l'utilisation antérieure d'analogues nucléosidiques, comme la fludarabine ou la cladribine, et la transformation a été signalée.

Autres complications rares : Il peut s'agir de lésions cutanées (notamment de l'urticaire, des ulcères et de petites saillies cutanées de couleur chair appelées « papules »), de complications rénales, d'une atteinte osseuse et de la formation de masses cellulaires à l'extérieur de la moelle osseuse. De grandes quantités d'une protéine monoclonale insoluble anormale (amyloïde) peuvent s'accumuler dans les tissus et les organes, et causer des dommages. Si l'amyloïde s'accumule dans le muscle cardiaque (une maladie appelée « amylose primaire »), elle peut affaiblir le cœur. La recherche démontre également qu'il existe un risque potentiel de cancers secondaires chez les patients atteints de MW.

Résultats du traitement

Le pronostic des patients atteints de MW dépend de plusieurs facteurs, dont l'âge du patient, le rythme de l'évolution de la maladie et la réponse au traitement. Certains patients peuvent avoir une maladie stable ou à progression lente et jouir d'une bonne qualité de vie pendant de nombreuses années si leur MW est prise en charge par un médecin. D'autres patients peuvent avoir une forme de MW qui progresse rapidement.

Le système international de scores pronostiques pour la WM (International Prognostic Scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia, « IPSSWM » en anglais) est internationalement reconnu comme modèle de prévision des résultats à long terme chez les patients nouvellement diagnostiqués.

Voici les facteurs d'estimation de la survie selon l'IPSSWM :

- Âge supérieur à 65 ans;
- Taux d'hémoglobine inférieur à 11,5 grammes par décilitre (g/dl);
- Taux de plaquettes inférieur à 100×10^9 par litre (l);
- Bêta₂-microglobuline supérieure à 3 milligrammes par litre (mg/l);
- Concentration sérique de protéine monoclonale supérieure à 70 g/l (7 g/dl);
- Élévation du taux sérique de lactico-déshydrogénase (LDH), la plage normale type étant de 104 à 333 unités internationales par litre (UI/l).

Le taux d'IgM, selon la plupart des études, a peu de valeur prédictive quant aux résultats des patients.

À l'exception de l'âge, chacun de ces facteurs vaut un seul point. Les points sont additionnés pour donner un score. Ce dernier sert à classer les patients atteints de MW dans l'un des trois groupes de risque suivants :

- Faible : les patients âgés de moins de 65 ans qui n'ont pas plus d'un point;
- Intermédiaire : les patients âgés d'au moins 65 ans et/ou qui ont deux points;
- Élevé : les patients qui ont au moins trois points.

Les groupes de risque de l'IPSSWM servent à estimer la « survie médiane ». Par définition, la survie médiane est la période après laquelle 50 pour cent des personnes atteintes d'une maladie donnée sont encore vivantes et 50 pour cent sont mortes. Gardez à l'esprit que les dernières statistiques de survie pour la WM¹ pourraient sous-estimer la survie, parce que ces données ne comprennent pas les résultats des options de traitement actuelles. Il est également important de savoir que les données sur les résultats peuvent indiquer la manière dont des groupes de personnes atteintes de MW ont répondu au traitement, mais ne permettent pas de déterminer comment une personne en particulier répondra. Pour ces raisons, il est conseillé aux patients de discuter avec leurs médecins des données sur la survie.

¹La survie médiane estimée pour la MW varie de 5 ans (risque élevé) à 12 ans (faible risque) après le début du traitement.

Remerciements

La LLS tient à remercier
Steven P. Treon, M.D., Ph. D.
Directeur, Bing Center for Waldenström's
Macroglobulinemia
Médecin principal, Dana-Farber Cancer Institute
Professeur agrégé de médecine,
Harvard Medical School, Boston, MA

pour avoir révisé la version d'origine de cette fiche de renseignements et pour ses importantes contributions à la documentation présentée ici.

Nous sommes là pour vous aider

La LLS est la plus importante organisation bénévole de santé au monde vouée à financer la recherche sur le cancer du sang et à offrir de l'information et des services aux patients. Elle possède des bureaux locaux partout aux États-Unis et au Canada. Pour trouver le bureau le plus près de chez vous, visitez notre site Web sur www.LLS.org ou contactez :

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200

Rye Brook, NY 10573

Communiquez avec un spécialiste de l'information au
1 800 955-4572

Courriel : infocenter@LLS.org

La LLS offre des services et des renseignements gratuits aux patients et aux familles touchés par les cancers du sang. La liste suivante décrit diverses ressources à votre disposition. Utilisez ces renseignements pour en savoir plus, poser des questions et profiter au maximum des connaissances et des compétences de votre équipe de professionnels de la santé.

Consultez un spécialiste de l'information. Les spécialistes de l'information sont des travailleurs sociaux en oncologie du niveau de la maîtrise, des infirmiers et des éducateurs en matière de santé. Ils offrent des renseignements à jour sur les maladies et les traitements. Des services d'interprétation sont disponibles. Pour plus de renseignements :

- Composez le : 800 955-4572 (du lundi au vendredi de 9 h à 21 h HNE)
- Courriel : infocenter@LLS.org
- Clavardage : www.LLS.org (en anglais)
- Visitez le site www.LLS.org/information-specialists (en anglais)

Matériel gratuit. La LLS offre des publications éducatives et de soutien que vous pouvez lire en ligne ou commander. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/booklets.

Información en Español (Information sur la LLS en espagnol). Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/espanol.

Programmes d'éducation par téléphone ou en ligne

La LLS offre des programmes d'éducation par téléphone ou en ligne gratuits pour les patients, les aidants naturels et les professionnels de la santé. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/programs (en anglais).

Programme d'aide au paiement de quotes-parts.

La LLS offre de l'aide au paiement des primes d'assurance et des médicaments à certains patients admissibles. Pour plus de renseignements :

- Composez le : 877 557-2672;
- Visitez le site www.LLS.org/copay (en anglais).

Forums de discussion et clavardage en ligne sur le cancer du sang (en anglais).

Les forums de discussion et de clavardage en ligne supervisés peuvent offrir du soutien et aider les patients atteints du cancer à communiquer avec d'autres personnes dans des situations semblables, et à échanger de l'information. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/chat ou www.LLS.org/discussionboard (en anglais).

Bureaux de la LLS. La LLS offre un soutien et des services communautaires aux États-Unis et au Canada, y compris le programme *Patti Robinson Kaufmann First Connection Program* (un programme d'entraide), des groupes de soutien en personne et d'autres ressources utiles. Pour plus de renseignements au sujet de ces programmes ou pour contacter votre bureau local :

- Composez le : 800 955-4572;
- Visitez le site www.LLS.org/chapterfind (en anglais).

Essais cliniques (études de recherche). De nouveaux traitements sont en cours d'étude. Les patients peuvent s'informer sur les essais cliniques et sur la manière d'y participer. Pour plus de renseignements :

- Composez le : 800 955-4572 pour parler à nos spécialistes de l'information, qui peuvent aider à chercher des essais cliniques;
- Visitez le site www.LLS.org/clinicaltrials (en anglais).

Promotion et défense des droits. La LLS fait appel à des bénévoles pour promouvoir des politiques et des lois permettant d'accélérer l'élaboration de nouveaux traitements et d'améliorer l'accès à des soins médicaux de qualité. Pour plus de renseignements :

- Composez le : 800 955-4572;
- Visitez le site www.LLS.org/advocacy (en anglais).

Autres ressources

International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF)

www.iwmf.com (en anglais)
941 927-4963

Offre du soutien, de l'information, des ressources et un réseau communautaire aux personnes atteintes de la maladie de Waldenström.

National Cancer Institute (NCI)

www.cancer.gov (en anglais)
800 422-6237

Le National Cancer Institute, qui fait partie des National Institutes of Health, est un centre de ressources national visant à informer le public sur toutes les formes de cancer, y compris la maladie de Waldenström (MW). Le NCI offre également un outil de recherche des essais cliniques, le registre des essais cliniques sur le cancer PDQ®, sur le site www.cancer.gov/clinicaltrials (en anglais), où les patients atteints de MW peuvent rechercher des essais cliniques.

Renseignements à l'intention des anciens combattants.

Les anciens combattants atteints de MW qui ont été exposés à l'agent Orange lorsqu'ils servaient au Vietnam pourraient obtenir de l'aide du ministère des Affaires des anciens combattants des États-Unis. Pour plus de renseignements :

- Composez le : 800 749-8387;
- Visitez le site www.publichealth.va.gov/exposures/agentorange (en anglais).

Références

- Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractor B-cell malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31:88-94.
- American Cancer Society. What are the key statistics about Waldenström macroglobulinemia? Disponible sur le site www.cancer.org/Cancer/WaldenstromMacroglobulinemia/DetailedGuide/waldenstrom-macroglobulinemia-key-statistics-w-m (en anglais). Consulté le 13 mai 2015.
- Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma, version 2.2013. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012;10(10):1211-1219.
- Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*. 2015;29(1):169-176. doi : 10.1038/leu.2014.187.
- Cao Y, Hunter ZR, Liu X, et al. CXCR4 WHIM-like frameshift and nonsense mutations promote ibrutinib resistance but do not supplant MYD88(L265P)-directed signaling in Waldenström macroglobulinaemia cells. *British Journal of Haematology*. 2015;168(5):701-707.
- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, d'après les données présentées au SEER en novembre 2013, publiées sur le site Web du SEER, avril 2014.
- 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(11):1637-1646.
- Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations tiré du deuxième Atelier international sur la maladie de Waldenström. *Seminars in Oncology*. 2003;30(2):116-120.
- Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003;30:110-115.
- Rocarro AM, Saco A, Jimenez C, et al. C1013G/CXCR4 acts as a driver mutation of tumor progression and modulator of drug resistance in lymphoplasmacytic lymphoma. *Blood*. 2014;123:4120-4131.
- Staudt LM, Dunleavy K, Buggy JJ, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor PCI-32765 modulates chronic active BCR signaling and induces tumor regression in relapsed/refractory ABC DLBCL. *Blood*. 2011;118: Abstract 2716.
- Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2009;114(12):2375-2385.
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia patients. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(15):1430-1440.
- Treon SP, Merlini G. Chapter 111. Macroglobulinemia. Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, et al, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. Disponible auprès d'Access Medicine. Consulté le 1^{er} avril 2015.
- Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P Somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:826-833.
- Treon SP, Cao Y, Xu L. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123(18):2791-2796.
- Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *New England Journal Medicine*. 2014;370(24):2286-2294.
- 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 Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2013;122(7):1222-1232.

Cette publication est destinée à fournir des renseignements précis et qui font autorité sur le sujet traité. Elle est distribuée en tant que service public par la Leukemia & Lymphoma Society (LLS), étant entendu que la LLS ne dispense pas de services médicaux ou professionnels.