

**INTRODUCTION:**

La maladie de Waldenström (MW) → 6% des SLPC B, définie par l'association d'une IgM monoclonale quel que soit son taux + infiltration médullaire diffuse par des lymphoplasmocytes. Les mutations récurrentes des gènes **MYD88 (90 %)** des cas et **CXCR4 (40 %)** sont associées à la MW mais ne sont pas spécifiques à cette affection. Cette pathologie incurable avec les schémas thérapeutiques classiques, dans les formes réfractaires et en situation de rechute (R/R), les iBTK occupent une place importante avec des résultats très encourageants: un taux de réponse majeur (72%) (1).

**But:**

Décrire les caractéristiques clinico-biologiques et évolutive d'une forme singulière de MW réfractaire à la CT et présentant des difficultés majeures de prise en charge, traitée par iBTK.

**Observation:**

Mme H O, âgée de 67ans, ATCDs: DT2, HTA, néoplasie du rein gauche (néphrectomisée en 2018), hépatite B sous Ténofovir. Elle est suivie chez nous depuis Juillet 2019 pour MW: *signes cliniques*: sd anémique + signes d'hyperviscosité (céphalées, bourdonnement d'oreilles, épistaxis, paresthésies, flou visuel → hémorragies rétinienne); *signes biologiques*: pancytopenie (Gb=3260/mm3, Hb=7.8 g/dl, Plqt=4000/mm3), FS: GR en rouleaux (Fig-1) PMO:54% lympho+ 16% plasm (Fig-2), PBO: localisation d'1 LNH à petites g B. Bilan protidique: VS=141 mm H1, EPS: pic d'allure monoclonale en bêta = 34,49 g/l (lgM/K), protéinurie des 24h, recherche d'amylose et cryoglobuline → négatives, CMF/Cytogénétique → NF. Complications au DC: AHA1 + thrombopénie périphériques. TRT: 02 séances de plasmaphérese, CT de 1<sup>ère</sup> ligne 4RCD → échec puis 4RB → échec, 6VRD → VGPR maintenue pendant 4 ans. **Reprise évolutive en Mars 2024:** 4/OMS, asthénie profonde, sd anémique + hémorragique protéiforme sévère: épistaxis, rectorragies, gingivorragies, ecchymoses++, hgies rétinienne (Fig-4). Biologie → **pancytopenie** (Gb=2500/mm3, Hb=6g/dl, Plqt=4000/mm3), EPS (Fig-3): Pt=110 g/l; CM en bêta= 30,1g/l, IF (lgM à 45g/l), PMO diluée, PBO: riche, MGK absents, 74% lympho, 26% plasm. Bilan d'hémostase, dosage de facteurs de coagulation et étude des fonctions plaq → sans anomalies, coloscopie → angiodysplasies coliques diffuses (Fig-5). **Traitement:** transfusion en CG/PLQ sans aucun bénéfice (hb=4 g/dl, plq= 3,000 elts/mm3) : VCD → progression RCHOP → inefficace, aggravation du sd hgique, en particulier viscéral (rectorragies, cautérisation récusée): 36 CGR+ 21 CUPS + CSPs **sur une période de 4 mois**, décision d'introduire **l'ibrutinib**. **À 3 mois de TRT** → aucun signe clinique, HG; GB=4000, HB=11(sans TS), PLQ=138000, PT=90 g/l.

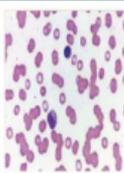


Fig-1: agglutination des GR en rouleaux

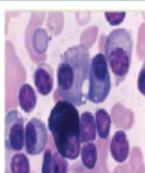


Fig-2: infiltration médullaire par des lymphocytes, lymphoplasmocytes, plasmocytes (+ présence d'un mastocyte)

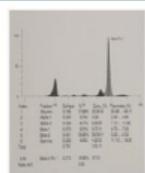


Fig-3: EPS: CM en Biotoglobuline



Fig-4: FO : hémorragie rétinienne



Fig-5: angiodysplasie colique

**Discussion:**

La MW =LLP rare (OMS 2016). En Algérie (2016): l'incidence = 0,24/105 hbts (2). Cette mdie est caractérisée par des symptômes liés à l'infiltration tumorale ou à l'activité Ac de l'IgM. L'infiltration médullaire → cytopénies; aggravées par l'hémomodulation et au sd inflammatoire (cytokines bloquant l'érythropoïèse) (3).

Le sd hgique (MW) → multifactoriel: **thrombopénie centrale ou périphérique, déficit en VWFa et hyperviscosité**. Chez notre patiente; il est lié à la thrombopénie sévère, cause locale (angiodysplasies coliques) et l'hyperviscosité. Actuellement, les iBTK représentent une arme thérapeutique majeure dans les formes R/R: ORR = 90,5%, MRR = 73 %; l'ORR et le MRR = **100 % et 91,2 %** chez les pts avec MYD88L265P /CXCR4WT, **85,7 % et 61,9 %** chez les pts avec MYD88 L265P /CXCR4WHIM, et **71,4 % et 28,6 %** pour MYD8WT/WCXCR4W. Le délai médian d'obtention d'1 réponse = **4 semaines**. Les effets indésirables → neutropénie (22%), la thrombocytopenie (14%), le sd hgique (3 %) et fibrillation auriculaire (5 %), cytolysé hépatique (2%) .

**Chez notre pte, une très bonne tolérance : aucun effet secondaire noté à ce jour.**

**Conclusion:**

L'ibrutinib est efficace dans la PEC des pts en R/R et le statut des mutations MYD88 et CXCR4 affecte la réponse thérapeutique (5). Chez notre patiente, **l'ibrutinib a été utilisé en dernier recours, malgré le sd hémorragique, la thrombopénie sévères et l'inefficacité transfusionnelle**, heureusement l'évolution était favorable: amélioration clinique rapide et nette, tarissement du sd hgique et augmentation de taux d'HB et de PLQ à partir de **la 1<sup>ère</sup> semaine** de TRT (délai bcp plus court que celui rapporté ds la littérature qui de 2 mois ) (6).

Références : (1)Rafael Fonseca, Stephen M. Ansell. Waldenström Macroglobulinemia. Winthrope 14th edition, 6655 – 6678 , Steven P. Treon, Jorge J. Castillo, Zachary R. Hunter, and Giampaolo Merlini. Macroglobulinemia, chapter 109. Williams hematology 9th edition, 2016. 1785 – 1801 (2)K. Djouadi-Lahlou et al. Approche épidémiologique de la maladie de Waldenström en Algérie. Etude nationale, multicentrique a propos de 91 cas sur une période de 05 ans (2009–2013). Revue Algérienne d'hématologie N°12, Décembre 2016 : 38 - 41 (3)Tomowiak C, et al. Maladie de Waldenström. Presse Med. (2019)(4)Dimopoulos MA, Kastritis E, Owen RG, et al. Treatment recommen-d a t i o n s for patients with Waldenström macroglobulinemia (WM) unrelated disorders : IWWM-7 consensus. Blood J Am Soc Hematol.2014;124(9):1404–1411Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. (5)Recommandations de traitement duhuitième atelier international sur la macro- globulinémie de Waldenström Blood J Am Soc Hematol. 2016;128(10):1321–1328. (6) study with complete case captureand hematopathologic review. Mayo Clin Proc. 2018; 93