

## Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de la maladie de WALDENSTROM : à propos de 8 cas.

Houda ELASRI<sup>1,2,\*</sup>, Safaa RIFAI<sup>1,2</sup>, Mouna SAMOUCHE<sup>1,2</sup>, Imane TLAMÇANI<sup>1,2</sup>, Moncef AMRANI HASSANI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Service d'hématologie, laboratoire central d'analyses médicales, centre hospitalier universitaire HASSAN II, Fès

<sup>2</sup> Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Fès, Maroc

### RESUME :

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une tumeur maligne indolente à cellules B caractérisée par la présence d'une gammopathie monoclonale à immunoglobuline M (IgM) et d'une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse faite de lymphocytes malins, plasmocytes et des lymphoplasmocytes. Elle représente environ 2 % de toutes les hémopathies malignes. Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques et de préciser les aspects cliniques et biologiques de la maladie de Waldenström à travers huit observations, et de les discuter à la lumière des données de la littérature.

**MOTS-CLES :** maladie de Waldenström, lymphoplasmocyte, biopsie ostéo-médullaire, immunophénotypage, gammopathie monoclonale.

### ABSTRACT:

Waldenström macroglobulinemia (WM) is an indolent B-cell malignancy characterized by the presence of monoclonal immunoglobulin M (IgM) gammopathy and lymphoplasmocytic infiltration of the bone marrow by malignant lymphocytes, plasma cells and lymphoplasmocytes. It represents about 2% of all hematological malignancies. The aim of our work is to describe the epidemiological characteristics and to specify the clinical and biological aspects of Waldenström disease through eight observations, and to discuss them in the light of the data in the literature.

**KEY-WORDS:** Waldenström's macroglobulinemia, lymphoplasmocyte, bone marrow biopsy, immunophenotyping, monoclonal gammopathy.

Date of Submission: 07-05-2022

Date of Acceptance: 22-05-2022

### I. Introduction:

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est une tumeur maligne indolente à cellules B caractérisée par la présence d'une gammopathie monoclonale à immunoglobuline M (IgM) et d'une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse faite de lymphocytes malins, plasmocytes et des lymphoplasmocytes. La MW représente environ 2 % de toutes les hémopathies malignes. C'est l'hémopathie maligne la plus courante, avec 1000 à 1500 nouveaux cas diagnostiqués par an aux États-Unis [1].

Les signes cliniques sont liés d'une part à la production de la para-protéine IgM (le syndrome d'hyperviscosité et ses conséquences notamment la neuropathie périphérique, l'anémie hémolytique à agglutinines froides et la cryoglobulinémie de type II) et d'autre part à l'infiltration des organes par les cellules tumorales (hépatosplénomégalie, adénopathies et cytopénies en rapport avec l'infiltration médullaire) [2].

Bien qu'il s'agisse d'une maladie incurable, la survie des patients atteints de MW s'est améliorée, la survie médiane étant passée de 5 à 8 ans au cours de la dernière décennie [3].

Le but de notre travail est de décrire les caractéristiques démographiques de notre série et de préciser les aspects cliniques et biologiques de la maladie de Waldenström.

### II. Matériels Et Méthode :

Notre travail consiste en une étude rétrospective menée au sein du laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 11 ans allant de Janvier 2011 à Décembre 2021. Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients chez qui le diagnostic d'une maladie de Waldenström a été confirmé.

Les signes cliniques ainsi recherchés sont :

\*les symptômes B : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement.

\*signes en rapport avec un syndrome d'hyperviscosité : céphalées, brouillard visuel, vertiges, acouphènes, épistaxis, neuropathie périphérique.

\*signes d'insuffisance médullaire traduisant une thrombopénie (syndrome hémorragique) ou une anémie (fatigue, malaise, pâleur, dyspnée).

\*syndrome tumoral : adénopathies (ADP) ou hépato-splénomégalie (HSMG).

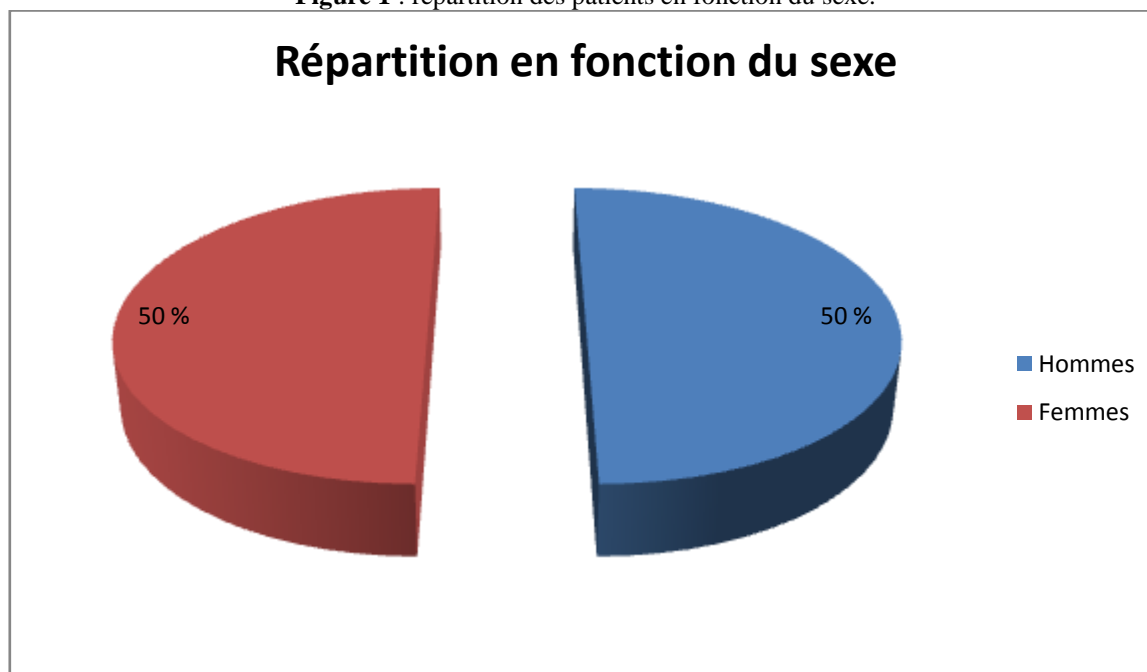
Tous les patients inclus dans notre étude ont bénéficié d'une numération formule sanguine avec réalisation d'un frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa à la recherche d'hématies en rouleaux. Un examen direct du frottis de moelle osseuse après coloration a également été réalisé à la recherche d'une infiltration lympho-plasmocytaire.

Ont également été réalisés : une électrophorèse des protéines sériques (EPP) avec une immunofixation (IEPP), un dosage pondérale des immunoglobulines, une biopsie ostéo-médullaire (BOM) avec complément immuno-histochimique confirmant la présence du contingent lympho-plasmocytaire.

### III. Résultats :

Huit cas ont été recensés dans notre travail dont quatre hommes et quatre femmes (figure 1). L'âge moyen est de 65 ans avec des extrêmes de 46 à 74 ans. Tous nos patients provenaient du milieu rural, et sont tous de bas niveau socio-économique.

Figure 1 : répartition des patients en fonction du sexe.

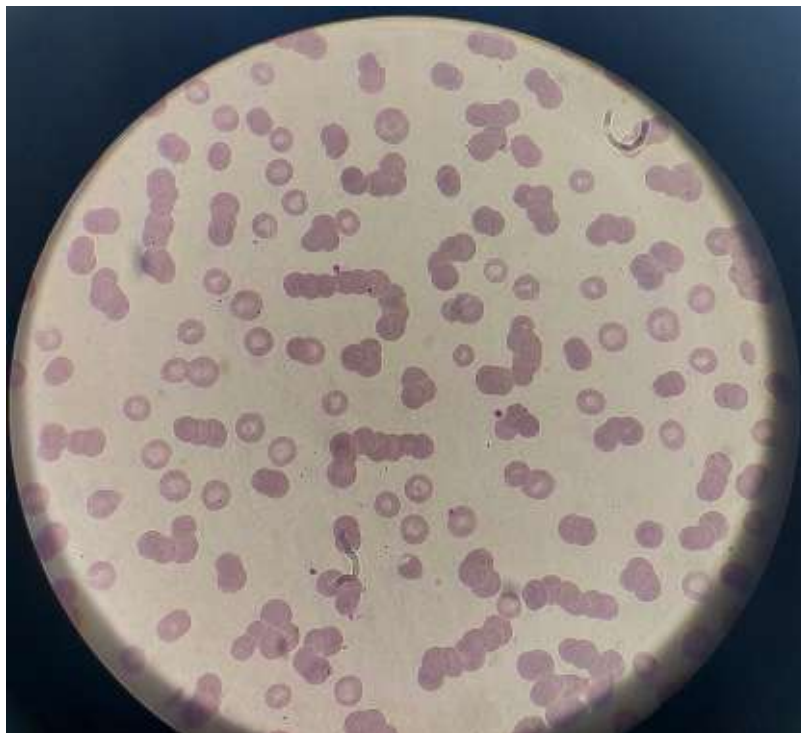


Les signes cliniques retrouvés chez nos patients sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : signes physiques et cliniques retrouvés chez les patients.

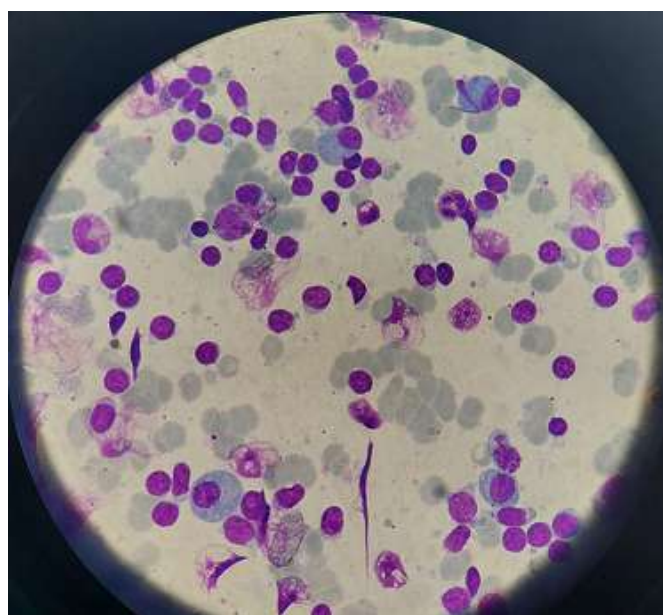
	Signes B	Syndrome tumoral	Syndrome d'hyperviscosité	Signes d'insuffisance médullaire
Patient 1	NON	ADP cervicales	Céphalées+ hypoacousie	Syndrome anémique
Patient 2	NON	NON	Brouillard visuel+acouphènes+ paraplégie	Syndrome anémique
Patient 3	NON	NON	Céphalées+vertiges+ sciatalgies	Syndrome anémique
Patient 4	Fièvre+ amaigrissement	NON	Vertiges	Syndrome anémique
Patient 5	Asthénie+amaigrissement	ADP et HSMG	NON	Syndrome anémique+ syndrome hémorragique
Patient 6	Sueurs nocturnes+ fièvre+asthénie	Splénomégalie+ ADP	NON	Syndrome anémique
Patient 7	NON	HSMG	Baisse de l'acuité visuelle	Syndrome anémique
Patient 8	Asthénie profonde	NON	NON	Syndrome anémique

La numération formule sanguine a objectivé une anémie normochrome normocytaire arégénérative chez sept patients et une thrombopénie chez quatre patients. Un seul patient présentait une neutropénie. Le frottis sanguin a montré la présence d'hématies en rouleaux chez tous les patients (figure 2).



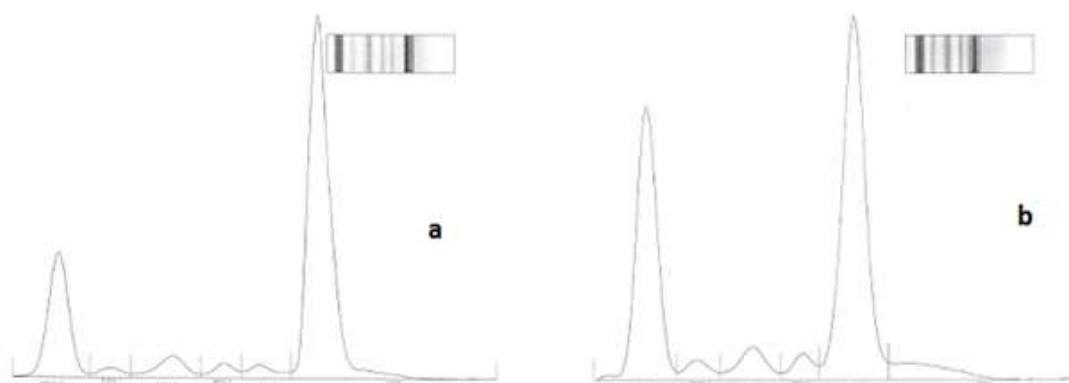
**Figure 2 :** Frottis sanguin montrant la présence de nombreuses hématies en rouleaux ( $\times 100$ ) (Laboratoire d'hématologie CHU Hassan II).

Le frottis médullaire a mis en évidence une infiltration  $\geq 10\%$  par une population polymorphe faite de lymphocytes, de plasmocytes normaux et dystrophiques à type de plasmocytes de grande taille, à noyau central et à chromatine déliée, des plasmocytes binucléés, plasmocytes à cytoplasme moins basophile, ainsi que des lymphoplasmocytes qui se présentent sous forme de cellule à peine plus grande que le lymphocyte mature, avec un noyau excentré à chromatine dense non nucléolé et avec un cytoplasme moyennement basophile. Chez l'un de nos patients, on a noté sur le frottis médullaire la présence de mastocytes (figure 3).

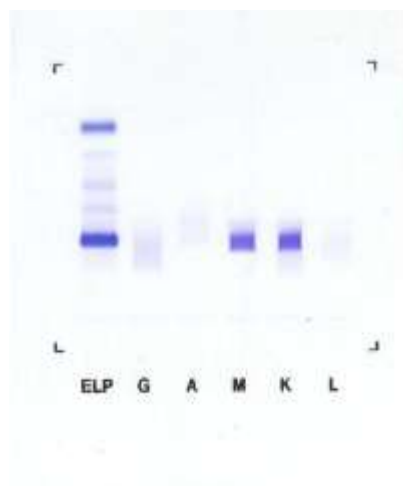


**Figure 3 :** Frottis médullaire montrant la présence d'une population faite de lymphocytes, plasmocytes et lymphoplasmocytes ( $\times 100$ ) (Laboratoire d'hématologie CHU Hassan II Fès).

L'EPP a objectivé un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines chez 5 patients et un pic dans la zone beta2 chez 3 patients (figure 4). L'IEPP a mis en évidence une bande monoclonale de type IgM Kappa chez tous nos patients (figure 5). Le dosage pondéral des immunoglobulines était en faveur d'une augmentation du taux des IgM chez tous les patients avec baisse des IgG et IgA chez un seul.



**Figure4 :** Electrophorèse des protéines montrant un pic d'allure monoclonale dans la zone des gammaglobulines (a) et dans la zone des bêta2 globulines (b) (Laboratoire de biochimie CHU Hassan II Fès).



**Figure 5:** Immunofixation des protéines montrant une bande monoclonale de type IgM Kappa (Laboratoire de biochimie CHU Hassan II Fès).

Tous nos patients ont bénéficié d'une BOM qui a mis en évidence une infiltration médullaire par un processus tumoral hématopoïétique dont l'aspect morphologique est en rapport avec une prolifération lymphocytaire, plasmocytaire et lymphoplasmocytaire et dont le complément immuno-histochimique a objectivé des cellules tumorales exprimant le CD20, le CD138 ou CD38, IgM et qui présentent un caractère monoclonal Kappa.

L'évolution a été marquée par le décès d'une patiente, 3 patients sont toujours suivis et 4 sont perdus de vue.

#### **IV. Discussion:**

La MW se définit comme une hémopathie lymphoïde chronique de type B qui se rattache aux lymphomes lymphoplasmocytaires selon la classification de l'OMS dont la principale caractéristique est la sécrétion monoclonale d'une paraprotéine de type immunoglobuline M (IgM) par les lymphocytes clonaux [4]. Elle représente 1 à 2% de l'ensemble des hémopathies malignes avec une incidence annuelle estimée à 3.8 cas par un million d'habitants aux états unis [5]. L'incidence en Algérie se situe aux alentours de 2.43 /million d'habitants [6].

Il s'agit en effet d'une pathologie du sujet âgé ; la médiane d'âge se situe entre 63 et 76 ans au moment du diagnostic [7]. L'âge moyen de notre population est de 65 ans et se rapproche de celui retrouvé dans la série algérienne qui est de 62 ans, 74 ans dans une étude menée en Suède, 74ans dans l'étude japonaise et 67 ans dans l'étude taïwanaise [6, 8, 9]. La prédominance masculine est décrite dans plusieurs études [6, 7, 9] qu'on n'a pas pu démontrer à travers notre étude vu la petite taille de notre échantillon.

Au moment du diagnostic, presque 28% des patients sont asymptomatiques. Ils peuvent rester ainsi pendant 5 à 10 ans avant de présenter des signes cliniques qui indiquent le traitement [10]. Les critères qui imposent l'initiation d'un traitement sont la présence de signes B (asthénie et/ou fatigue dues à l'anémie, fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids), la présence d'adénopathies ou de splénomégalie symptomatique, une hémoglobine  $\leq 10\text{g/dL}$ , un taux de plaquettes  $\leq 100\ 000$ , la présence d'un syndrome d'hyperviscosité, une neuropathie périphérique sévère, insuffisance rénale, ou une cryoglobulinémie symptomatique secondaire à la prolifération lymphoplasmocytaire [11].

Ainsi, on définit « la maladie de Waldenström asymptomatique », qui correspond à la présence d'une IgM sérique  $\geq 3\text{g/dL}$  et/ou une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse  $\geq 10\%$  mais sans manifestation clinique à type d'anémie, symptômes B, hyperviscosité, adénopathies ou hépato-splénomégalie [12].

Au cours de la MW, les signes cliniques non spécifiques sont fréquents. Dans notre série, les signes généraux étaient révélateurs dans 50% des cas avec prédominance de l'asthénie profonde. Selon une étude algérienne, 83% des cas présentaient des signes généraux au moment du diagnostic, 70% d'entre eux avaient une asthénie comme signe révélateur [6].

Les signes d'insuffisance médullaire sont quasi-constants et sont secondaires à l'infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse [5]. Dans notre population, tous nos patients ont présenté des signes d'insuffisance médullaire ; 100% de cas de syndrome anémique, un patient a manifesté un syndrome hémorragique soit 12.5% et deux patients soit 25% ont présenté un syndrome infectieux avec une expression clinique à type de fièvre. L'étude de Rabat a noté un syndrome anémique dans 100% des cas contre 12% dans l'étude d'Algérie, un syndrome hémorragique dans 14.29% des cas contre 13.81%, et un syndrome infectieux dans 28.57% contre 14% dans l'étude algérienne [6,13].

Les organes solides peuvent aussi être sujet de l'infiltration tumorale. Environ un tiers des patients présentent des lymphadénopathies, une splénomégalie ou hépatomégalie. Occasionnellement, on assiste à une atteinte pulmonaire, rénale, gastro-intestinale ou méningée [16]. Dans notre série, le syndrome tumoral a été présent chez 50% des patients. Notre résultat rejoint celui de Rabat [13]. Le syndrome tumoral a été retrouvé dans 83% des cas dans l'étude algérienne et 14% des cas dans une étude menée en Minnesota [6, 14].

La particularité de la MW, et qui permet de la différencier du lymphome lymphoplasmocytaire, est la sécrétion d'une IgM par le clone des lymphocytes tumoraux. L'IgM est une protéine pentamérique de haut poids moléculaire dont les 2/3 se retrouvent dans l'espace intra-vasculaire [16]. L'accumulation de cette protéine dans le plasma entraîne l'augmentation de la viscosité sanguine et qui se traduit cliniquement par un syndrome d'hyperviscosité qui englobe des manifestations neurologiques (céphalées, acouphènes, vertiges, voire une ataxie, chorée ou une neuropathie périphérique), des manifestations ophtalmologiques (baisse de l'acuité visuelle ou diplopie) ou des saignements muqueux (surtout épistaxis ou gingivorragies) [17]. Dans notre échantillon, le syndrome d'hyperviscosité a été retrouvé chez 5 patients soit 63% des cas. Cependant, il a été observé chez 34% des cas selon l'étude algérienne et chez 8% des patients selon une étude menée en Inde [15]. Selon l'étude de Rabat, tous les patients ont présenté un syndrome d'hyperviscosité à type de signes ophtalmologiques chez 42,85% des cas, de signes ORL chez 21,43% des cas et de des signes neurologiques chez 21,42% des cas [13].

Les IgM circulants entraînent également deux autres phénomènes : d'une part la présence de cryoglobulines sériques qui sont détectées chez 10 à 20% des patients et qui correspondent à des complexes protéiques subissant une précipitation à basse température et qui se manifestent cliniquement par un phénomène de Raynaud, un purpura palpable ou une glomérulonéphrite, et d'autre part une maladie des agglutinines froides durant laquelle les IgM se comportent comme des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires lorsque la température se rapproche de  $0^{\circ}\text{C}$  entraînant une acrocyanose ou un phénomène de Raynaud en même temps qu'un processus hémolytique épisodique ou chronique, généralement de sévérité modérée [16]. Un seul patient avait bénéficié de la recherche de cryoglobulines qui était négative. La recherche des agglutinines froides a été réalisée chez une patiente dont le résultat était positif.

L'électrophorèse des protéines joue un rôle primordial dans le diagnostic de la MW car c'est l'examen qui permet de mettre en évidence la sécrétion de l'immunoglobuline. Le profil rencontré le plus souvent est un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines. La quantification du pic est donc possible puisque seules les immunoglobulines migrent dans cette région. Toutefois, une migration de l'IgM dans la zone des bêta2 globulines reste possible. Contrairement aux IgG, les IgM et IgA peuvent migrer au niveau de la zone bêta2 en plus d'autres protéines sériques (C3, C4 et fibrinogène) ce qui rend la quantification du pic compliquée [18]. Dans notre étude, un pic gammaglobulines a été retrouvé chez 5 patients soit 62.5% alors que le pic bêta2 a été retrouvé chez 3 patients soit 37.5%. L'étude de Rabat a trouvé un pic gamma dans 78.57%, bêta2 dans 14.29% et une diminution en bêta2 dans 7.14% [13]. L'étude algérienne a mis en évidence un pic gamma dans 69% des cas, un pic bêta chez 8 % des cas et un bloc beta gamma chez 7,14% des cas [6].

L'immunofixation confirme la présence de la chaîne lourde M et permet de caractériser la chaîne légère kappa ou lambda. Tous nos patients présentaient à l'immunofixation une bande monoclonale de type IgM

Kappa ce qui rejoint les résultats décrits dans la littérature montrant la prédominance de la chaîne légère Kappa. Dans la série de Rabat, l'IgM Kappa a été trouvé chez 11 patients soit 78,57% et l'IgM Lambda chez 3 patients soit 21,42% [13]. Dans la série algérienne, l'IgM Kappa a été trouvée chez 74% des cas et l'IgM lambda chez 20% des cas [6]. L'étude de Kyle et al. a mis en évidence une IgM Kappa dans 76% des cas et une IgM Lambda dans 24% des cas [14].

Une anémie, généralement normochrome normocytaire arégénérative, est observée chez plus du 1/3 des patients et constitue ainsi le mode de révélation de la maladie. Elle est généralement multifactorielle ; elle peut être liée à une érythropoïèse inadéquate secondaire à l'infiltration tumorale de la moelle osseuse, une perte sanguine en particulier occulte liée à l'hyperviscosité, une hémolyse associée à l'IgM ou une carence en fer concomitante. La thrombopénie et la neutropénie peuvent se voir à un stade plus avancé de la maladie. La réalisation d'un frottis sanguin permet de mettre en évidence des « rouleaux » ; les hématies, dont la surface est recouverte par les IgM, s'accrochent les unes aux autres et ressemblent à des assiettes empilées [7]. Parfois, le frottis sanguin peut objectiver la présence de lymphoplasmocytes circulants.

La biopsie ostéo-médullaire, en plus du myélogramme, sont nécessaires pour le diagnostic et l'évaluation de la MW. La biopsie est fréquemment hyper-cellulaire et peut montrer un infiltrat inter-trabéculaire diffus, interstitiel ou nodulaire. Les mastocytes réactifs sont généralement augmentés et jouent un rôle important dans la prolifération des cellules lymphoïdes et la formation de colonies tumorales. Les cellules lymphoplasmocytaires possèdent un immunophénotype distinctif. Elles expriment presque universellement les IgM de surface et les antigènes CD19, CD20, CD22 et CD79. Les CD5, CD10 et CD23 sont généralement absents, mais leur présence n'exclut pas nécessairement la MW, puisqu'un sous-groupe de patients (~20%) exprime un ou plusieurs de ces antigènes. Il existe un petit composant plasmocytaire exprimant le CD138 qui exprime la même chaîne légère que les lymphocytes clonaux. On assiste fréquemment à la présence de corps de Dutcher qui correspondent à des inclusions d'IgM qui s'invaginent dans le noyau ou le recouvrent [7].

Du fait du faible indice mitotique des cellules tumorales de la MW et qui a toujours constitué un obstacle aux études cytogénétiques, l'hybridation in situ fluorescente (FISH) peut être utilisée pour surmonter ce faible rendement en métaphase. La délétion du bras long du chromosome 6 est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente observée dans la MW, avec une fréquence de 38-54%. La trisomie 18 (15%), les délétions 13q (13%), les délétions 17p (TP53) (8%), et la trisomie 4 (8%) sont quelques-unes des autres aberrations fréquemment rencontrées. Les délétions de 6q et 11q (7 %) et la trisomie 4 sont associées de manière significative à des paramètres cliniques et biologiques défavorables [19]. Nos patients n'ont pas bénéficié d'une étude cytogénétique par manque de moyens.

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, le séquençage du génome a révélé des mutations récurrentes dans la MW, la plus fréquente étant la mutation MYD88 L256P. Cette mutation a été détectée chez plus de 90% des patients MW et jusqu'à 87% des patients MGUS IgM, ce qui suggère qu'il pourrait s'agir d'un événement oncogène précoce. La mutation MYD88 a le potentiel pour servir de bio-marqueur utile, en particulier pour distinguer la MW du lymphome de la zone marginale splénique et du myélome multiple à IgM, puisque le gène MYD88 est muté chez environ 90 à 95 % des patients atteints de MW et, inversement, chez seulement 5 à 7 % des patients atteints de lymphome de la zone marginale [7].

Plus récemment, des mutations somatiques dans le gène CXCR4 ont été décrites chez environ 30-40% des patients atteints de MW [3]. Il a été démontré que les patients présentant des mutations de CXCR4 ont tendance à avoir moins d'atteinte extra-médullaire, des taux sériques d'IgM plus élevés, et des taux plus élevés d'hyperviscosité et de maladie de Von Willebrand acquise [20].

La MW est une maladie à progression lente dont le pronostic reste satisfaisant chez les patients asymptomatiques. Le traitement doit être réservé aux personnes présentant des symptômes constitutionnels liés à la MW, cytopénies sévères liées à l'infiltration de la moelle, des symptômes liés à l'hyperviscosité, des lymphadénopathies/organomégalie symptomatique ou volumineuse, amyloïdose AL concomitante, neuropathie modérée ou sévère liée aux IgM, cryoglobulinémie symptomatique ou maladie des agglutinines froides [7].

La survie des patients atteints de MW s'est améliorée, la survie médiane étant passée de 5 à 8 ans au cours de la dernière décennie malgré qu'il s'agisse d'une maladie incurable. Certains patients atteints de MW peuvent connaître des durées de survie prolongées allant jusqu'à des décennies. Il est important de mentionner, cependant, que des facteurs cliniques peuvent aider à identifier les patients atteints de MW qui auront un meilleur et un pire pronostic [3]. Ces facteurs sont comme suit : âge >65 ans, hémoglobine  $\leq 11,5$ g/dl, plaquettes  $\leq 100$  G/l, bêta-2-microglobuline >3mg/l et taux IgM monoclonale >70g/l [21].

## **V. Conclusion :**

Notre travail rejoint les résultats de la littérature et confirme la rareté de la MW. Le tableau clinique comporte une grande variété des signes cliniques et biologiques qui peuvent parfois retarder le diagnostic ou faire évoquer un diagnostic différentiel. Le pronostic reste réservé, d'où l'intérêt du diagnostic précoce qui serait facilité grâce aux progrès de la biologie moléculaire et qui permettrait également d'ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques.

Références:

- [1]. Jeong et al., Incidence, prevalence, mortality, and causes of death in Waldenström macroglobulinemia: a nationwide, population-based cohort study. *BMC Cancer* (2020) 20:623. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07120-9>
- [2]. Chigrinova Ekaterina, Andres Martin, Schmitt Kurrer Anja M., Bacher Ulrike, Rovó Alicia, Angelillo-Scherrer Anne. Approche diagnostique et thérapeutique actuelle «La maladie de Waldenström». *Forum Med Suisse*. 2018;18(48):1006-1013. <https://doi.org/10.4414/fms.2018.03428>.
- [3]. Jorge J. Castillo et al., Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinemia: A Task Force from the 8th International Workshop on Waldenström Macroglobulinemia. *Br J Haematol*. 2016 October; 175(1): 77–86. doi:10.1111/bjh.14196.
- [4]. Campo et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *BLOOD*, 12 MAY 2011, VOLUME 117, NUMBER 19. doi:10.1182/blood-2011-01-293050.
- [5]. Miriam Hobbs et al. Waldenström Macroglobulinemia: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *J Adv Pract Oncol* 2020;11(4):381–389. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2020.11.4.5>.
- [6]. 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. *Congres Sahts octobre 2015*.
- [7]. Kapoor P, et al, Waldenström macroglobulinemia: What a hematologist needs to know, *Blood Rev* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2015.03.001>.
- [8]. Kristinsson SY, Koshiol J, Björkholm M, et al. Immune-related and inflammatory conditions and risk of lymphoplasmacytic lymphoma or Waldenström macroglobulinemia. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:557–67.
- [9]. Iwanaga et al. Incidence of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström's macroglobulinemia in Japan and Taiwan population-based cancer registries, 1996–2003. *Int. J. Cancer*: 134, 174–180 (2014). DOI: 10.1002/ijc.28343.
- [10]. Pophali, P. A., Bartley, A., Kapoor, P., Gonsalves, W. I., Ashrani, A. A., Marshall, A. L.,...Go, R. S. (2019). Prevalence and survival of smoldering Waldenström macroglobulinemia in the United States. *British Journal of Haematology*, 184(6), 1014–1017. <https://doi.org/10.1111/bjh.15201>.
- [11]. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol*. 2003;30(2):116-120.
- [12]. Kyle RA, Benson JT, Larson DR, et al. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012;119(19):4462-4466
- [13]. Thèse pour l'obtention du doctorat en médecine. Nada HADJ BARAKA. La maladie de Waldenström : données épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. A propos de 14 cas colligés à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V-Rabat. 2019
- [14]. Kyle, R. A., Larson, D. R., McPhail, E. D., Therneau, T. M., Dispenzieri, A., Kumar, S.,...Rajkumar, S. V. (2018). Fifty-Year incidence of Waldenström Macroglobulinemia in Olmsted County, Minnesota, from 1961 Through 2010: A population-based study with complete case capture and hematopathologic review. *Mayo Clinic Proceedings*, 93(6), 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.011>.
- [15]. Sujeet Kumar et al. Waldenström Macroglobulinemia: Clinico-pathological Profile and Treatment Outcomes of Patients from a Tertiary Care Centre of North India. *Indian J Hematol Blood Transfus*. <https://doi.org/10.1007/s12288-020-01382-w>.
- [16]. Dimopoulos M. A. et al. Waldenström's Macroglobulinemia: Clinical Features, Complications, and Management. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 1 (January), 2000; pp 214-226.
- [17]. Dumas, G., Merceron, S., Zafrani, L., Canet, E., Lemiale, V., Kouatchet, A., & Azoulay, E. (2015). Syndrome d'hyperviscosité plasmatique. *La Revue de Médecine Interne*, 36(9), 588–595. doi:10.1016/j.revmed.2015.02.005
- [18]. Uljon, S. N., Treon, S. P., Tripsas, C. K., & Lindeman, N. I. (2013). Challenges With Serum Protein Electrophoresis in Assessing Progression and Clinical Response in Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 13(2), 247–249. doi:10.1016/j.clml.2013.03.001
- [19]. Maqbool MG et al., A practical guide to laboratory investigations at diagnosis and follow up in Waldenström macroglobulinemia: recommendations from the Medical and Scientific Advisory Group, Myeloma Australia, the Pathology Sub-committee of the Lymphoma and Related Diseases Registry and the Australasian Association of Clinical Biochemists..., *Pathology*, <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.11.002>.
- [20]. Jorge J. Castillo, Steven P. Treon. Initial Evaluation of the Patient with Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin N Am* - (2018) <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.05.008>.
- [21]. Tomowiak et al. Maladie de Waldenström, *La Presse Médicale*, Volume 48, Issues 7–8, Part 1, 2019, Pages 832-841, <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.07.020>.

Houda ELASRI, et. al. " Aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de la maladie de WALDENSTROM : à propos de 8 cas." *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences (IOSR-JPBS)*, 17(3), (2022): pp. 53-59.