

MALADIE DE WALDENSTROM

Recommandations de la Société Française d'Hématologie

P. Feugier, P. Morel, V. Leblond

Recommandations minimales pour le diagnostic, traitement et suivi de la maladie de Waldenström

P. Feugier, P. Morel, V. Leblond

Incidence

L'incidence de la maladie de Waldenström (MW) est estimée à 3,4 par million d'habitants chez l'homme et à 1,7 chez la femme et représente 6% des syndromes lymphoprolifératifs B et 2% des hémopathies malignes. Comme la leucémie lymphoïde chronique, la MW est rare chez les sujets de race jaune. Cette incidence augmente à 36,4 chez l'homme et à 16,4 chez la femme après 75 ans. La médiane d'âge est de 63 ans.

Diagnostic

La MW est caractérisée par une infiltration médullaire faite de cellules lympho-plasmocytaires et la production d'une IgM monoclonale. Les critères diagnostiques définis lors du deuxième workshop sur la MW sont les suivants (Owen) :

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

Les examens suivants sont recommandés au diagnostic :

Dans tous les cas : Interrogatoire des patient pour rechercher des signes généraux, des signes en faveur d'une neuropathie périphérique, le plus souvent sensitive, une acrocyanose, un syndrome de Raynaud, des signes d'hyperviscosité. Examen clinique avec palpation de la rate et des aires ganglionnaires

Une NFS avec examen du frottis sanguin, VS, Béta2 microglobuline.

Une électrophorèse et une immunofixation des protéides sanguins, une protéinurie des 24h avec électrophorèse et immunofixation des urines, un dosage pondéral des immunoglobulines.

Un test de Coombs direct avec recherche d'agglutinines froides, une cryoglobulinémie. Sa détection nécessite impérativement une évaluation du tracé électrophorétique et de la numération sur des prélèvements réalisés et transportés à 37°.

Une sérologie VHC, un bilan d'hémostase

Un myélogramme normal requiert la réalisation d'une biopsie médullaire. Lors des investigations médullaires, outre l'immunophénotypage, un caryotype +/- FISH sur les cellules tumorales est recommandé

- En cas de syndrome tumoral périphérique un scanner thoraco abdomino pelvien est recommandé
- En cas de syndrome d'hyperviscosité clinique: un fond d'oeil
- En cas de protéinurie, la présence de chaîne légère doit être vérifiée, une protéinurie glomérulaire doit faire rechercher une amylose
- En cas de neuropathie, un électromyogramme doit être effectué. Ses données et les données cliniques orientent les recherches du type d'anticorps dirigé contre les déterminants des nerfs périphériques (anti-MAG ou autre). Une cryoglobulinémie, une amylose peuvent également être responsables de neuropathies.

Pour des raisons pronostiques et thérapeutiques un myélome à IgM doit être éliminé en s'aidant de la morphologie de l'immunophénotypage (cellules CD20 -, CD38+, CD138+, CD56+), de la cytogénétique avec FISH à la recherche d'une translocation impliquant le chromosome 14 (11;14) (q13 ;q32) et présence de lacunes osseuses (Avet-Loiseau).

Pronostic

La médiane de survie varie de 5 à 10 ans selon les séries. Trois principaux facteurs pronostiques défavorables sont retrouvés dans la plupart des études pronostiques : l'âge, supérieur à un seuil compris entre 60 et 70 ans, l'abaissement du taux d'hémoglobine, l'élévation du taux de bêta-2 microglobuline (pour revue voir Leblond Clin Exp Med). La médiane de survie des patients asymptomatiques au diagnostic est de 15 ans, donc supérieure à celle des patients nécessitant un traitement (8 ans), mais la médiane de survie à partir du traitement est identique dans les deux groupes.

Traitement des formes asymptomatiques

Les critères pour initier un traitement sont

- La présence de signes généraux (sueurs, fièvre, altération de l'état général)
- Une activité délétère de l'IgM (un syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère, maladie des agglutinines froides, amylose AL, etc.)

- Une anémie < 10g/l et/ou des plaquettes < 100 x 10⁹/l
- Une masse tumorale importante
- Le taux de l'IgM n'est pas un critère thérapeutique, mais une IgM élevée nécessite la recherche d'un syndrome d'hyperviscosité clinique, un fond d'oeil à la recherche d'hémorragies rétinienne et d'exsudats.

En l'absence de tels critères une simple surveillance s'impose (« Watch and Wait ») (Kyle)

Traitement des formes symptomatiques (Dimopoulos, Treon)

Les recommandations sont difficiles car il n'existe que 2 études randomisées (Kyle, Leblond)

Les plasmaphèreses sont un moyen de réduire rapidement le taux d'IgM mais ne sont pas un traitement de fond

Les agents alkylants : Le chlorambucil permet d'obtenir une réponse chez 50% à 70% des patients. Un essai prospectif comparant une faible dose en continu à des doses intermittentes a montré une survie identique (Kyle). La durée du traitement est de maximum 2 ans, l'adjonction de corticoïdes est inutile. Les polychimiothérapies (COP, CHOP, etc.) ne semblent pas supérieures en terme de réponse mais aucune conclusion n'est possible en l'absence d'essais randomisés

Les analogues des purines (fludarabine, cladribine) donnent entre 38 et 80% de réponse avec une durée de réponse de 13 à 36 mois.

Le rituximab induit entre 30 et 50% de réponse avec une durée de réponse de 7 à 27 mois

Les associations anticorps monoclonaux +/- analogues des purines +/- endoxan augmentent le pourcentage de réponse globale dans des essais non randomisés (Tamburini)

Traitement des patients en rechute ou réfractaires primaires

La première ligne peut être recommencée si la rechute est > 6 mois après la première ligne

La fludarabine est supérieure à une chimiothérapie de type CAP dans un essai randomisé chez des patients en rechute après chlorambucil (Leblond)

Si la rechute est précoce ou il existe une résistance primaire, les recommandations sont les suivantes : Fludarabine ou Rituximab après chlorambucil

Fludarabine associée au cyclophosphamide et ou Rituximab, ou chlorambucil si patient réfractaire à la fludarabine

Les intensifications avec allogreffes ou autogreffes sont encore en cours d'investigation (Tournilhac)

Le suivi

Pour les patients asymptomatiques, une consultation tous les 6 mois avec examen clinique, une NFS, et une électrophorèse des protéides.

Le taux d'IgM doit être impérativement mesuré sur l'électrophorèse, la technique nephélométrique de dosage pondéral de l'IgM ne devant jamais être utilisée pour suivre l'évolution de l'IgM (Kyle).

Pour les patients traités l'évaluation de la réponse est liée à la disparition des symptômes et du syndrome tumoral, à l'évolution du pic sur l'électrophorèse, la correction des cytopénies peut être retardée du fait de la toxicité hématologique des traitements. Le délai de survenue de la réponse peut être extrêmement variable d'un patient à l'autre et le délai d'obtention de la meilleure réponse peut atteindre 3 à 6 mois.

Une bonne réponse est obtenue si la diminution du pic est supérieure à 50% avec corrections des autres signes (Weber). Une réponse complète est obtenue si l'immunofixation est négative avec un examen médullaire normal.

Littérature

1. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, Treon SP. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. J Clin Oncol 2005; 23: 1564-1577
2. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, Fonseca R, Greipp PR, McMaster ML, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinaemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinaemia. Semin Oncol 2003 30: 110-115
3. Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, Harousseau JL, Bataille R. Translocation t(II;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. Blood, 2003 101 : 1570-1571.
4. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, Barlogie B, Bjorkholm M, Dhodapkar M, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the second international workshop on Waldenstrom macroglobulinemia. Semin Oncol 2003; 30: 116-20
5. Leblond V, Tournilhac O, Morel P. Waldenström's macroglobulinemia : prognostic factors and recent therapeutic advances. Clin Exp Med. 2004; 3: 187 -98.

6. Kyle RA, Greipp PR, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. Waldenström's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000; 108:737-42
7. Dimopoulos MA, Merlini G, Leblond V, Anagnostopoulos A, Alexanian R. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2005; 90: 117- 125
8. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, Anagnostopoulos A, Blade J, Garcia-Sanz R, Johnson S, Kimby E, Leblond V, Fernandez JP, Maloney DG, Merlini G, Morel P, Morra E, Nichols G, Ocio EM, Owen R, Stone MJ. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood* 2005 in press
9. Leblond V, Levy V, Maloisel F, Cazin B, Fernandez JP, Haraeus JL, et al. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia and Macroglobulinemia; Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenström's macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001; 98: 2640-4.
10. Tamburini J, Levy V, Cheleteix C, Fernandez JP, Delmer A, Stalniecicz L, Morel P, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenström's macroglobulinemia: results in 49 patients. *Leukemia* 2005; 19: 1831-4.
11. Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, Branagan AR, Byrd JC, Blade J, Kimby E. Uniform response criteria in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003; 30: 127 –31.
12. Tournilhac O, Leblond V, Tabrizi R, Gressin R, Senecal D, Milpied N, et al. Transplantation in Waldenström's macroglobulinemia - the French experience. *Semin Oncol* 2003; 30: 291-6.