

MALADIE DE WALDENSTRÖM

A - DEFINITION ET GENERALITES

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire par des cellules lymphoplasmocytaires et la sécrétion d'une IGM monoclonale.

Son incidence est faible, de l'ordre de 3,4 cas par million d'habitants chez l'homme et 1,7 cas chez la femme. C'est une pathologie du sujet âgé, avec un âge médian de 63 ans au diagnostic. Seulement 1% des patients ont moins de 40 ans. Le sex ratio H/F est de 2.

B - DIAGNOSTIC [1]

Les critères diagnostiques définis lors du deuxième Workshop sur la MW sont les suivants [2] :

- IgM monoclonale sérique quelle que soit sa concentration,
- Infiltration au myélogramme par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire,
- Infiltration souvent diffuse à la biopsie médullaire,
- Phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD5-/+, C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-.

Les examens suivants sont recommandés au diagnostic :

Dans tous les cas :

- Interrogatoire du patient pour rechercher des signes généraux, des éléments 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
- Hémogramme avec examen du frottis sanguin, VS, béta2 microglobuline
- Electrophorèse et une immunofixation (ou immuno-électrophorèse) des protides sériques, une protéinurie des 24h avec électrophorèse et immunofixation des urines, un dosage pondéral des immunoglobulines
- Test de Coombs direct avec recherche d'agglutinines froides, une recherche cryoglobulinémie. La détection de celle-ci nécessite impérativement une évaluation du tracé électrophorétique sur un prélèvement réalisé et transporté à 37°.
- Sérologie VHC, un bilan d'hémostase

- Myélogramme. 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 examen du fond d'œil
- En cas de protéinurie, la présence de chaînes légères doit être vérifiée; une protéinurie glomérulaire doit faire rechercher une amylose
- En cas de neuropathie, un électromyogramme doit être effectué. Ses résultats et les données cliniques orientent la recherche du type d'anticorps dirigé contre l'un des constituants des nerfs périphériques (anti-MAG ou autre). Une cryoglobulinémie, une amylose peuvent également être responsables de neuropathies,

Pour des raisons pronostiques et thérapeutiques, un (exceptionnel) 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 de la recherche de lacunes osseuses. [3]

C – PRONOSTIC

La médiane de survie d'un MW varie de 5 à 10 ans. Celle des patients asymptomatiques au diagnostic est de 15 ans, 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. La plupart des études identifient trois principaux facteurs défavorables: l'âge supérieur à 65 ans, l'abaissement du taux d'hémoglobine à moins de 11.5 g/dl, l'élévation du taux de béta2 microglobuline supérieure à plus de 3 mg/l [4]. Un index pronostique international a été établi pour les patients symptomatiques: en plus de ces 3 éléments, il prend en compte l'importance du composant monoclonal à plus de 70 g/l et l'apparition d'une thrombopénie à moins de 100 000/mm³. Traités par monochimiothérapie (alkylants ou analogue des purines), les patients âgés de moins de 65 ans avec au plus un seul critère de gravité sont à risque favorable. Les patients avec trois critères défavorables ou plus sont à haut risque. Les autres patients sont à risque intermédiaire. [5] Les médianes de survie correspondantes sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Table : Index pronostique International chez les patients porteurs de MW et nécessitant la mise en route d'un traitement de première ligne [5]

Risque	Nombre de facteurs de risque	% des patients	Médiane de survie
Faible	0 ou 1 (sauf l'âge)	27	142.5
Intermédiaire	Age ou 2	38	98.6
Elevé	≥ 3	35	43.5

D - PRISE EN CHARGE 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 (syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère, maladie des agglutinines froides, amylose AL, etc.)
- Une anémie <10g/l et/ou des plaquettes <100 10⁹/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, et l'examen du fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétinienne et d'exsudats.

En l'absence de tels critères une simple surveillance s'impose (« Watch and Wait ») [6]

E - TRAITEMENT DES FORMES SYMPTOMATIQUES [7,8]

Les recommandations sont difficiles car il n'existe que 2 études randomisées [9,10].

1. **Les plasmaphèreses** constituent un moyen de réduire rapidement le taux d'IgM mais ne représentent pas un traitement de fond de l'hémopathie.
2. **Les médicaments efficaces sont les suivants :**
 - a) **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 [9]. La durée du traitement est au maximum de 18 mois. L'adjonction de corticoïdes est inutile en l'absence de cytopénies auto immunes.

- Les polychimiothérapies (COP, CHOP, etc) ne semblent pas supérieures au chlorambucil en terme de réponses mais aucune conclusion n'est possible en l'absence d'essais randomisés.

b) Les analogues des purines :

- La fludarabine ou la cladribine permettent d'obtenir entre 38 et 80% de réponses avec une durée de réponse de 13 à 36 mois. Certaines études font cependant suspecter un risque accru de leucémie aiguë ou de myélodysplasie, voire de transformation histologique chez les patients traités par fludarabine [11].

c) Les anticorps monoclonaux :

- Le rituximab induit entre 30 et 50% de réponses avec une durée de réponse de 7 à 27 mois. Un syndrome de remontée paradoxale et transitoire du composant monoclonal (flare syndrome) a été rapporté avec l'emploi de rituximab, surtout en monothérapie.

d) Le bortezomib

- Induit une réponse dans environ 30 % des cas avec une durée de réponse de 10 mois [12]. La toxicité neurologique nécessite une surveillance attentive.

e) Les associations

Des taux de réponse beaucoup plus élevés (55 à 88%) et des durées de réponse estimées entre 13 et 36 mois ont été rapportés récemment par des combinaisons d'analogues des purines (principalement fludarabine) avec le cyclophosphamide [13-16].

Le rituximab a été associé à la fludarabine ou à d'autres analogues des purines, seuls ou associés au cyclophosphamide, dans des essais non randomisés. Les taux de réponses étaient de 78 à 94% pour des durées de réponse estimées entre 12 et 51 mois. [13,17-19] Le thalidomide a également été associé au rituximab chez 23 patients. Le taux de réponse était de 68%, la durée de 38 mois [20]. Cette association peut s'avérer utile dans les formes très cytopéniques.

L'association dexaméthasone - rituximab – cyclophosphamide se solde également par un taux de réponse comparable aux associations précédentes (83%), avec une réponse persistante des cas à 2 ans dans 77% des cas. [21].

Un essai allemand destiné aux patients porteurs de lymphome non Hodgkinien (LNH) indolent a été proposé à 40 patients porteurs de LNH lymphoplasmocytaire/MW. Cet essai comparait l'adjonction au rituximab de la bendamustine ou du CHOP : ces taux de réponse sont respectivement de 96 et 94% avec une meilleure tolérance pour la bendamustine [22].

D'autres associations sont en cours d'évaluation notamment par dexaméthasone - bortezomib et rituximab.

f) Le choix thérapeutique

En dehors des essais contrôlés, indispensables pour une meilleure compréhension de la maladie et de sa prise en charge, le choix thérapeutique se porte de plus en plus sur les associations. L'association rituximab + chimiothérapie augmente le taux de réponse globale et la durée de réponse dans des essais non randomisés et est recommandée en première ligne.

F - TRAITEMENT DES PATIENTS EN RECHUTE OU REFRACTAIRES PRIMAIRES

En rechute, l'index pronostique international permet d'identifier les patients à haut risque [23]. La fludarabine s'est révélée supérieure à une chimiothérapie de type CAP dans un essai randomisé mené chez des patients en première rechute après chlorambucil [10]. La première ligne de traitement peut être reconduite si la durée de la première réponse s'est avérée à un an. Dans les autres cas, si la rechute est précoce ou s'il existe une résistance primaire, les recommandations peuvent être les suivantes :

- Fludarabine ou rituximab après chlorambucil.
- Fludarabine et cyclophosphamide avec ou sans rituximab (FC ou FCR), ou chlorambucil si le patient est réfractaire à la fludarabine.
- Le bortézomib, seul ou en association avec le rituximab, peut être une alternative.
- Les intensifications avec allogreffe ou autogreffe sont encore en cours d'investigation. [24]

G - LE SUIVI

1. Pour les patients asymptomatiques, une consultation tous les 6 mois s'impose avec examen clinique, NFP et électrophorèse des protéides. Le taux d'IgM doit être impérativement mesuré sur l'électrophorèse et non sur la technique néphélométrique de dosage pondéral de l'IgM. [6].

2. Pour les patients traités, l'évaluation de la réponse est appréciée sur la disparition des symptômes et du syndrome tumoral et sur l'évolution du pic monoclonal à l'électrophorèse. Une bonne réponse est obtenue si la diminution de ce pic est supérieure à 50% avec régression des autres signes [25]. Une réponse complète est obtenue si l'immunofixation s'avère négative et l'examen médullaire normal.

Il a été rapporté des réponses médullaires complètes avec persistance d'un composant monoclonal et inversement des disparitions du composant monoclonal avec persistance d'une localisation médullaire détectable en immunocytométrie [26].

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.

La correction des cytopénies peut être retardée du fait de la toxicité hématologique des traitements délivrés.

REFERENCES

1. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, SP. T. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005;23:1564-1577.
2. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-115.
3. Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, Harousseau J, Bataille R. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood* 2003;101:1570-1571.
4. Leblond V, Tournilhac O, Morel P. Waldenstrom's macroglobulinemia: prognostic factors and recent therapeutic advances. *Clin Exp Med* 2004;3:187-198.
5. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2009.
6. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:116-120.
7. Dimopoulos M, 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, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2006;107:3442-3446.
9. Kyle R, Greipp P, Gertz M, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000;108:737-742.
10. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001;91:2640-2644.
11. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 2009;27:250-255.
12. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1570-1575.
13. Tam C, Seymour JF, Brown M, et al. Early and late infectious consequences of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with indolent lymphoid malignancies. *Haematologica* 2005;90:700-702.
14. Tamburini J, Levy V, Chateix C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenstrom's macroglobulinemia: results in 49 patients. *Leukemia* 2005;19:1831-1834.

15. Dimopoulos MA, Hamilos G, Efstathiou E, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with the combination of fludarabine and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma* 2003;44:993-996.
16. Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, Rankin K, Gavino M, Alexanian R. 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:243-247.
17. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008.
18. Vargaftig J, Pegourié-Bandelier B, Mahé B, et al. Fludarabine Plus Cyclophosphamide and Rituximab (RFC) in Waldenström's Macroglobulinemia (WM): Results in 21 Patients (pts). *Blood* 2006;108:4727a (Abstr).
19. Hensel M, Villalobos M, Kornacker M, Krasniqi F, Ho AD. Pentostatin/cyclophosphamide with or without rituximab: an effective regimen for patients with Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:131-135.
20. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452-4457.
21. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-3349.
22. Rummel MJ, von Gruenhagen u, Cottbus P, et al. Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab in the First-Line-Treatment of Patients with Waldenström's disease – First interim Results of a Randomized Phase III Study of the Studygroup Indolent Lymphomas (StiL). Fifth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Stockholm; 2008.
23. Morel P, Tournilhac O, Tamburini J, et al. International Waldenström Macroglobulinemia Prognostic Index Project. Fifth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Stockholm; 2008:Abstr 124.
24. Tournilhac O, Leblond V, Tabrizi R, et al. Transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia-the French experience. *Semin Oncol* 2003;30:291-296.
25. Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, et al. Uniform response criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:127-131.
26. Owen R. Complexities of assessing response in WM. Fifth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Stockholm; 2008.