

Maladie de Waldenström

Plan:

- I. Introduction
- II. Physiopathologie
- III. Etude clinique
- IV. Diagnostic : Positif et Différentiel
- V. Facteurs pronostiques
- VI. Evolution et Complications
- VII. Traitement

AF BENDAHMANE

Maitre assistant en hématologie
Service d'hématologie - CHU Tlemcen
2016-2017

I. Introduction:

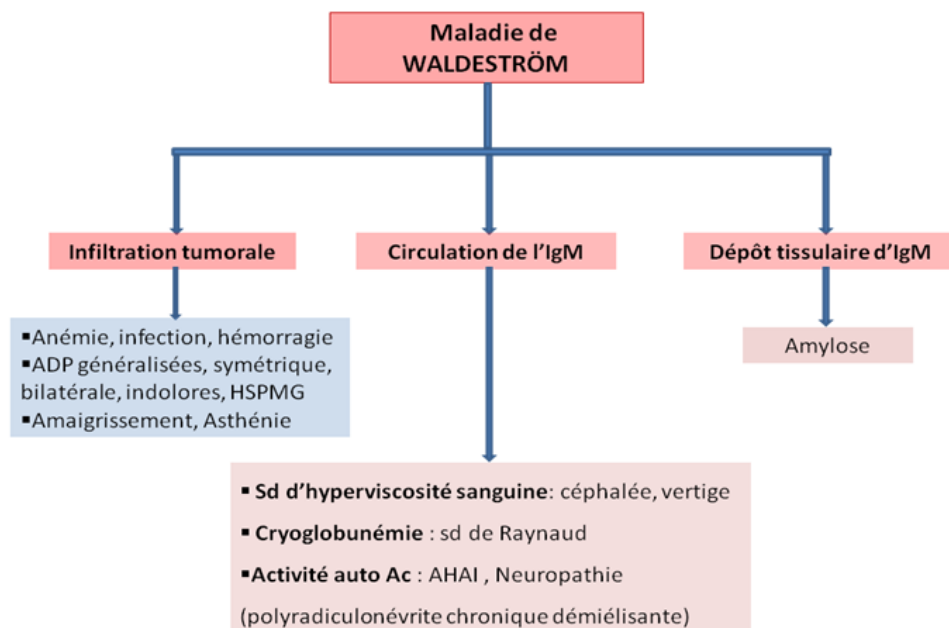
La maladie de Waldenström (MW) ou Macroglobulinémie de Waldenström est un syndrome lymphoprolifératif chronique indolent liée à la prolifération de cellules lymphoïdes (lymphocytes B) au niveau de la moelle osseuse, et plus rarement au niveau des ganglions et de la rate.

Elle est relativement rare (1-2% des maladies hématologiques malignes). L'âge médian au diagnostic est de supérieur à 60 ans, et la maladie est deux fois plus fréquente chez les hommes. Sa cause n'est pas connue (Aucun facteur lié à l'environnement n'est identifié). Il existe, peut-être, un lien génétique mais ils ne sont pas connus avec précision.

II. Physiopathologie

La cellule à l'origine de la MW est **une cellule B IgM+ ou IgM+D+**. Il s'agit probablement d'une cellule « mémoire-like » de la zone marginale splénique ou du follicule lymphoïde. La MW est caractérisée par:

- Une accumulation des cellules monoclonales dans la moelle osseuse et dans les tissus lymphoïdes périphériques qui va entraver le bon fonctionnement de celle-ci. La production des cellules du sang
- Une production d'immunoglobulines M (IgM) monoclonale sérique (macroglobulinémie) qui peut entraîner différents troubles.



III. Etude Clinique

1. Circonstances de découverte :

- Fortuite : examen systématique, Hémogramme, VS élevée, EDP
- Signe clinique : ADP, syndrome d'insuffisance sanguine, syndrome d'hyperviscosité

2. Examen clinique :

Signes généraux : Amaigrissement, Asthénie.

Signes d'infiltration tumorale:

- Adénopathies : souvent cervico-axillaires, inguino-crurales : bilatérales, symétriques, fermes, indolores. Les ganglions profonds seront recherchés (visualisés par TDM ou scanner)
- Splénomégalie (rare) et de faible volume; hépatomégalie modérée
- Localisations viscérales (surtout gastro-intestinales, rarement osseuses).
- Signes d'insuffisance médullaire: pâleur, asthénie, dyspnée.

Syndrome d'hyperviscosité:

- Syndrome hémorragique essentiellement cutanéomuqueux (saignements spontanés: épistaxis, gingivorragies) ; parfois hématémèses (thrombopathie)
- Rétinopathie avec troubles visuels : un examen du fond d'œil est nécessaire devant tout signe d'hyperviscosité. (Engorgement des veines rétiniennes, hémorragies rétiniennes, œdème papillaire) ;
- Syndrome neurologique : central (avec céphalées, obnubilation, syndrome confusionnel) et/ou périphérique (neuropathie).

Signes liés à une activité cryoglobulinique.

Acrocyanose (phénomène de Raynaud, occlusions vasculaires périphériques).

3. Examens para cliniques :

• Hémogramme :

- Anémie normocytaire, normochrome arégénérative ; Parfois il s'agit d'une fausse anémie en rapport avec l'hémodilution (augmentation du volume plasmatique lié à un taux élevé d'IgM)
- GB : normal ou augmenté
- Parfois une thrombopénie (dans 40 % des cas)

Frottis de sang :

- GR : rouleaux érythrocytaire (dysglobulinémie)
- GB: parfois hyperlymphocytose avec présence des lymphoplasmocytes

- **Immunphénotypage** : Un phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD5-/+ , C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-

- **Myélogramme:** infiltration médullaire polymorphe par des lymphocytes, plasmocytes et lymphoplasmocytes (20%- 60%)

- **Biopsie ostéo-médullaire:** infiltration lymphoplasmosytaire diffuse

- **VS** accélérée (habituellement > 70 – 100 mm à la 1ère heure), avec une Protidémie élevée
- **Electrophorèse des protéines sériques** : pic monoclonale étroit et symétrique dans la zone gamma ou bêta . **Le pic est > 5g/L** (5 - 30 g/L dans 60% des cas), parfois > 100 g/L
- **Immunofixation sérique** : IgM monoclonale, à chaîne légère Kappa (80% des cas) ou Lambda
- **Autres examens** :
 - **Bêta2 microglobuline** : > 3 mg/L dans 50% des cas
 - **Test de Coombs direct** et la recherche **d'Agglutinine froide** (dans 10% des cas)
 - **Anomalies de l'hémostase** : anomalie de l'agrégation plaquettaire et des inhibiteurs de la coagulation
- **Etude cytogénétique et moléculaire** : Mutation ponctuelle du gène MYD88 L265P (dans 90% des cas)

IV. Diagnostic:

1. Diagnostic positif:

Suspecter devant: sujet âgé, syndrome tumoral, syndrome d'hyperviscosité, syndrome anémique

Critères diagnostiques

- EPP+IFP : IgM monoclonale sérique quelle que soit la concentration
- MO et BOM : infiltration médullaire **lymphoïde polymorphe** le plus souvent diffuse à la biopsie
- Immunophénotypage des lymphoplasmocytes est en faveur d'une maladie de WALDESTRÖM

2. Diagnostic différentiel :

- LLC : FSP+ Immunophénotypage affirme le diagnostic (Score de Matutes>3)
- MM : présence des douleurs osseuses, MO: présence **des plasmocytes**, EPP et IFP gammopathie monoclonale de type IgG le plus souvent, présence de signes radiologiques

V. Facteurs pronostiques :

Index pronostique international (IPI) : les principaux facteurs défavorables :

- Age > 65 ans
- Taux d'Hb =< 11.5 g/dL
- Taux de Plaquettes < 100 G/L
- $\beta 2$ M > 3 mg/L
- IgM sérique > 70 g/L

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

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

VI. Evolution – Complications

Evolution spontanée peu agressive avec une médiane de survie qui varie entre 5 à 10 ans.

Liées à l'infiltration médullaire :

- Anémie,
- Thrombopénie
- Neutropénie (infections).

Liées au dépôt tissulaire de l'immunoglobuline

- Néphropathie (atteinte glomérulaire),
- Amylose
- Neuropathies périphériques.

Liées à la circulation de l'immunoglobuline : Syndrome d'hyperviscosité.

- Atteinte neurologique (troubles visuels, céphalées, vertiges, comas)
- Atteinte cardiaque (hyper volémie)

Lymphome : Transformation en LNH à grandes cellules immunoblastiques

VII. Traitement :

But :

- Prolongé la survie, améliorer la qualité de vie.
- Les critères pour initier un traitement sont :
 - La présence de signes généraux (sueurs, fièvre, altération de l'état général)
 - Une activité délétère de l'gM (syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère, maladie des agglutinines froides, amylose AL, etc.)
 - Une anémie <10g/dl et/ou des plaquettes <100 000/mm³
 - Une masse tumorale importante

Moyen :

- Symptomatique :
 - Les Transfusions par des culots globulaires ou culots plaquettaires (anémie ou thrombopénie)
 - ATB thérapie (infection)
 - Plasmaphérèse (syndrome d'hyperviscosité) : dont l'objectif est de diminuer l'IgM circulant d'une façon rapide
- Traitement de fond:
 - Corticothérapie
 - Mono chimiothérapie : Chloraminophène, Fludarabine
 - Nouvelles molécules: Mabthéra, Velcade

Indication : En fonction de l'âge et la gravité du tableau clinique

Nb : Les poly chimiothérapies (COP, CHOP, etc) ne semblent pas supérieurs aux mono chimiothérapies

