

Maladie de Waldenström

= Macroglobulinémie de Waldenström

I. Introduction

- Gammopathie monoclonale = caractérisée par la synthèse d'un seul type d'Ig (même chaîne lourde et même chaîne légère) de structure normale
 - Prolifération de B produisant une Ig monoclonale de type IgM ($> 5\text{g/L}$)
 - Maladie monoclonale issue de la moelle, d'allure hétérogène du fait d'une différenciation \pm avancée
 - o Si la maturation des clones de B prédomine, on aura surtout des plasmocytes
 - o Si la prolifération prédomine, on trouvera surtout des lymphocytes
- ➔ Maladie classée entre LLC et myélomes
- Atteinte médullaire systématique (périphérique variable)
 - Maladie proliférative lente et cumulative
 - Caractérisée par l'association de 3 syndromes :
 - o Splénoganglionnaire
 - o Biochimique = IgM monoclonale
 - o Hématologique = lymphoplasmocytose médullaire

II. Epidémiologie

- Rare avant 50 ans
- 5 à 10 fois moins fréquent que le myélome de Kahler
- Touche 3 fois plus l'homme que la femme
- Terrain génétique (formes familiales)

III. Diagnostic positif

Maladie généralement bien tolérée (➔ différence avec le Kahler) : découverte possible lors d'un bilan systématique

1. Signes cliniques

- SMG, ADP (50% des cas)
- Manifestations hémorragiques (30 à 50% des cas)
 - o Muqueuses, cutanées
 - o Dues à une anomalie de l'hémostase primaire = interférence de la macroglobuline dans l'interaction plaquettes-plaquettes ➔ purpura macroglobulinémique (+ thrombopathie)

- Syndrome d'hyperviscosité sanguine (fréquent, non constant) : IgM de poids moléculaire important = macroglobuline
 - o Signes neurosensoriels : céphalées, vertiges, acouphènes, □ acuité visuelle, insuffisance cardiaque... voir coma dysglobulinémique
 - o Prurit à l'eau
 - o Thrombose : attention à la rétine → FO
- Syndrome de Raynaud = acrosyndrome dû à la présence de cryoglobuline
- Pas d'AEG, pas de douleurs osseuses = diag différentiel avec Kahler

2. Immunochimie

- VS ↑
- Protides totaux ↑ (> 80g/L)
- Electrophorèse des protéines plasmatiques : EPP

Migration sur gel d'agarose des différentes fractions de protéines plasmatiques sous l'action d'un champ électrique et en présence d'un tampon à pH donné

→ Séparation en fonction du point isoélectrique en :

- o albumine
- o α_1 -globulines
- o α_2 -globulines
- o β_1 et β_2 -globulines
- o γ -globulines

→ Révélation = coloration

→ Sur le tracé électrophorétique, on obtient un pic à base étroite dans la région des γ -globulines, évoquant une gammapathie monoclonale

L'intégration du pic permet une quantification de l'Ig monoclonale (importance pour le suivi du traitement)

- Immunoélectrophorèse (IEP = technique classique) ou l'immunofixation (IEF = technique plus récente) permet de confirmer la présence d'une Ig monoclonale et de la typer.

Principe : 1- dépôt d'un échantillon de sérum sur un gel et migration
2- réaction Ag-Ac : mettre en contact avec un antisérum (anti- $\alpha_1, \mu, \alpha_2, \gamma$) puis révélation du complexe après lavage et coloration

Remarque : IEP = diffusion en gel, comparaison des arcs de précipitation
IEF = migration électrophorétique puis application des antisérums → ↑ sensibilité

Résultat : Présence d'une chaîne lourde μ associée à une chaîne légère κ ou λ → Ig M κ ou Ig M λ

- **Dosage pondéral des Ig** : immunonéphélométrie, Mancini(IDR)
Montre l'↑ IgM > 5g/L (dans 60% des cas <30g/L)
IgG et IgA ≈ normales (différence avec Kahler)

Rq : taux IgM surévalué au dosage pondéral (par rapport à quantification du pic par IEP) → dû à la polymérisation de l'IgM

- **Recherche d'une protéinurie de Bence-Jones** :
 - Excrétion des chaînes légères dans les urines de 24h
 - Plus rare que dans Kahler

3. Hématologie

- **NFS et frottis sanguin**
 - GB : 4000 à 15000/mm³ ; lymphocytose inconstante (30% des cas), modérée <20 G/L
 - Plaquettes normales au début puis □
 - Anémie fréquente : normocytaire normochrome arégénérative ; hémodilution secondaire (↑ vol plasmatique par présence IgM) ; insuffisance médullaire (satde évolué)
AHAI dans 10 à 20% des cas → si rouleaux d'hématies au frottis
- **Myélogramme** :
 - Moelle riche
 - Hyperlymphocytose > 15% κ
 - κ normaux
 - \pm infiltration polymorphe = plasmocytes, lymphoplasmocytes
- **BOM** :
 - Réalisée si myélogramme pauvre : peut mettre en évidence une myélofibrose → fibrose réticulinique quasi-constante dans Waldenström
 - Donne la topographie : envahissement nodulaire ou diffus (si lymphocytose discrète)

IV. Bilan de la maladie

1. Cryoglobulinémie

- Prélèvement sur anticoagulant de sang → à 37°C 24h
- Puis centrifugation à 37°C (coagulation, rétraction complète du caillot)
- Mise en contact du plasma avec de l'azote de sodium à +4°C pendant au moins 8 jours → examen régulier des tubes à la recherche d'un précipité = aspect floconneux, gélatiné ou sableux

Attention : n'affirmer la présence d'un cryoprécipité que s'il se redissout à 37°C (sinon caillot de fibrine)

Attention : chylomicrons flottants

- Evaluation quantitative (absorbance à 280nm) possible typage par IF
 - o Cryoglobuline type I (IgM monoclonale)
 - o Cryoglobuline type II (IgM monoclonale + IgG polyclonales)

2. Test de Coombs

Coombs érythrocytaire direct → recherche AHAI

3. Bilan d'hémostase :

- TP □, TCK ↑, Fg □, TT ↑ → si interférence de l'IgM dans la polymérisation du Fg
- TS ↑ si interférence IgM avec interaction entre plaquettes

4. Créatininémie (manifestations rénales dues à l'excrétion de l'Ig)

5. Bilan phospho-calcique

V. Diagnostic différentiel

1. Syndromes lymphoprolifératifs

a. LLC +++

	Waldenström	LLC
Hyperlymphocytose	Modérée	Importante >30G/L
Pic IgM	Important	Modéré si existe
MO : infiltration _	Normaux ou polymorphes	Monomorphes ; CD 19+ ; CD5+
ADP	Asymétriques, peu nombreuses	Symétriques, nombreuses

b. Maladie de Kahler

Syndrome osseux (pas de syndrome tumoral), AEG, Ig monoclonale non IgM, plasmocytose médullaire

c. Lymphome

- Pas d'hyperlymphocytose (sang) sauf si lymphome leucémique
- Si existence, gammopathie monoclonale isolée → scanner thoraco-abdomnopelvien pour bilan de syndrome tumoral = diagnostic anapath de lymphome sur ganglion
- Possible envahissement médullaire : cellules lymphomateuses

d. Leucémie à tricholeucocytes

2. Gammopathies d'accompagnement (monoclonal ou polyclonal !)

a. Hépatopathies : cirrhose

b. MAI : PR, lupus

c. Infections chroniques : tuberculose...

d. Maladies virales : EBV, CMV, HBV, VIH....

3. Gammopathies idiopathiques (MGUS)

- Sujet âgé
- Gammopathie monoclonale modérée et stable <20 à 25g/L, le plus souvent IgG
- Signes négatifs : pas de syndrome tumoral ni osseux, moelle normale
- CAT : surveillance par NFS, EPP tous les 6 mois
- Possible évolution vers un syndrome lymphoprolifératif

VI. Evolution et traitement

1. Evolution

- Lente et chronique : survie prolongée 8-10 ans
- Facteurs de mauvais pronostic :
 - o âge < 50 ans
 - o cytopénie
 - o complications hémorragiques
 - o complications liées aux thromboses ...

Rq : Hyperviscosité → neuropathie périphérique = Ac anti MAG (protéine myéline) ; dépôts de chaînes légères sur gaine de myéline → troubles sensitivomoteurs des extrémités

2. Principes du traitement

a. Formes peu évoluées stables : IgM monoclonale isolée < 30g/L

Abstention thérapeutique

b. Si IgM > 30g/L, symptômes cliniques (hyperviscosité)

- Chloraminophène ± prednisone
(corticoïdes si manifestations auto-immunes, plasmaphérèse si hyperviscosité menaçante ou importante anomalie de l'hémostase)
- Si échec = CHOP
- Intérêt de la fludarabine en cours d'évaluation : par voie orale ; asso au Bactrim® contre les germes opportunistes car très immunosuppresseur.

3. Surveillance biologique

a. Sans traitement

- NFS, VS, EPP, Créatininémie tous les 3 à 6 mois puis tous les ans
- Evolution : si pic monoclonal ↑ >50% en 6 mois

b. Sous traitement

- Décroissance du pic monoclonal à EPP jusqu'à un plateau ; VS□
- Toxicité de chimiothérapie : NFS, créatininémie, uricémie, bilan phosphocalcique (lyse cellulaire)