**Maladie de Waldenström**

**AF BENDAHMANE**

*Maitre assistant en hématologie*

Faculté de médecine - Tlemcen

Service d’hématologie - CHU Tlemcen

2017- 2018

**Plan:**

1. **Introduction**
2. **Physiopathologie**
3. **Etude clinique**
4. **Diagnostic : Positif et Différentiel**
5. **Facteurs pronostiques**
6. **Evolution et Complications**
7. **Traitement**

# 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.

# 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.



# 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 cutanéo-muqueux (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).

1. **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 lymphplasmosytaire 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 chaine 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)**

# Diagnostic:

1. **Diagnostic positif:**

Suspecter devant: sujet âgé, syndrome tumoral, syndomed 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

1. **Diagnostic différentiel :**
* LLC : FSP+ Immunophénotypage affirme le diagnostic (Score de Matutes>3)
* MM : présence des douleurs osseuses, MO: présence **des plasmocy**t**es**, EPP et IFP gammapathie monoclonale de type IgG le plus souvent, présence de signes radiologiques

# 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
* β2 M > 3 mg/L
* IgM sérique > 70 g/L



# 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

# 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

