

Recommandations du FILO

pour la prise en charge

des patients porteurs de maladie de Waldenström

pendant l'épidémie liée au covid-19

Lexique :

IgM : Immunoglobulines (en particulier celles anormales liées à la pathologie MW)

Hb : Taux d'hémoglobine

CMRIT : critère de mise en route impérative du traitement

MYD88 : Mutation typique du gène MYD88 observée chez les patients MW

HV : Syndrome d'hyper-viscosité du sang

EP : Élimination des immunoglobulines anormales par échange plasmatique

vWF ; Syndrome hémorragique – Complication liée à un faible taux de facteur de Willebrand

Du fait de la gravité supposée des infections COVID19 chez les patients immunodéprimés en particulier sous corticoïdes nous proposons plusieurs adaptations des recommandations habituelles pour la prise en charge des patients porteurs de Maladie de Waldenström (MW) symptomatique en cours de traitement ou qui devraient recevoir un traitement prochainement. Ces adaptations visent à réduire l'immunosuppression et à limiter les venues à l'hôpital pendant une période épidémique qui peut être estimée à 2-3 mois. Ces adaptations doivent être discutées en fonction de l'urgence à obtenir au moins une réponse minimale. La MW fait partie des hémopathies lymphoïdes indolentes pour lesquelles il est envisageable de retarder de quelques semaines le début d'une nouvelle séquence thérapeutique, sous couvert d'une surveillance étroite et au final peu de traitements devraient être initiés pendant la période épidémique.

Les autres patients porteurs de MW, asymptomatiques ou en arrêt de traitement ne justifient habituellement pas de mesures spécifiques par rapport à celles établies par la SFH, notamment pour ce qui concerne les patients recevant des immunoglobulines polyvalentes. Leur consultation de surveillance systématique devrait être décalée ou réalisée à distance.

Quand Traiter ?

Le 2^e Workshop sur la Maladie de Waldenström définit des critères de mise en route du traitement des patients symptomatiques : cytopénie, notamment hémoglobine <10 g/dL, altération de l'état général avec symptômes B, hyperviscosité, syndrome tumoral volumineux ou pathologie liée à l'IgM. L'urgence de la mise en route du traitement dépend beaucoup de la situation clinique en notant que retarder cette initiation thérapeutique implique de surveiller l'apparition de critères de mise en route impérative du traitement (CMRIT). Ceux sont ceux-ci que nous détaillerons dans les lignes suivantes :

- Anémie avec un taux d'hémoglobine Hb<10 g/dl. Si le pic est conséquent, il importe de tenir compte de l'hémodilution qu'il occasionne. Il est difficile de définir un seuil en fonction de l'importance du composant monoclonal. Lorsque au contraire le pic est peu important, le taux d'hémoglobine reflète mieux la réalité de l'anémie. Lorsqu'il s'agit du seul critère d'initiation thérapeutique, un traitement par érythropoïétine peut permettre d'attendre quelques mois l'initiation d'un traitement de fond.

- Autre cytopénie, notamment thrombopénie : L'on peut proposer dans un contexte épidémique de retenir un taux de 80 000/mm³ comme CMRIT, en tenant également compte de la rapidité d'installation.
- Syndrome tumoral volumineux, c'est une situation possible dans la MW mais peu fréquente. Une compression ou une masse de plus de 10 cm pourraient représenter un CMRIT. La franche hyperlymphocytose est totalement inhabituelle. Dans ces cas, même si une mutation de MYD88 est détectée, la cytogénétique évoque souvent alors un lymphome de la zone marginale.
- L'altération nette de l'état général est un CMRIT lorsque les signes B sont nets, notamment en cas de dénutrition. Dans le cas contraire, il peut être plus prudent dans ce contexte d'attendre quelques semaines. S'il s'agit d'une asthénie, cela peut être plus difficile à évaluer, il peut s'agir d'un symptôme isolé d'hyperviscosité (HV), il peut aussi s'agir d'un symptôme sans rapport avec la maladie, surtout en cette période particulièrement stressante.
- Pour ce qui concerne les désordres liés à l'IgM, l'on invite à se reporter aux recommandations du centre national des amyloses. La lenteur évolutive de la neuropathie à anti MAG ne permet pas de la retenir comme un CMRIT dans un tel contexte épidémique.
- l'HV est probablement la situation la plus délicate à évaluer, faute actuellement de critères diagnostiques et pronostiques précis. Parfois le tableau est sévère, hémorragique avec asthénie marquée voire troubles neurosensoriels et au fond d'œil, des hémorragies marquées et inexpliquées. Le pic excède 30 g/L sur le tracé électrophorétique. Il n'y a aucune difficulté à proposer des échanges plasmatiques (EP) et à considérer qu'il s'agit d'un CMRIT. Dans un contexte de tensions sur les ressources disponibles, un seul échange peut suffire lorsqu'il a été efficace et lorsqu'un traitement rapidement efficace est initié immédiatement. Dans cette optique il est important de monitorer l'efficacité des EP par le dosage du composant monoclonal sur le tracé électrophorétique et aussi les dosages de facteurs Willebrand (vWF) antigénique et fonctionnel (Une dissociation entre ces 2 valeurs suggère une HV notamment chez les patients avec taux de vWF très élevé).

Le tableau ci-dessous propose quelques critères utiles pour trancher quant à la présence ou non d'une HV chez un patient asthénique ou chez un patient dépourvu de tout symptôme fonctionnel mais dont le pic est >30g/L (en l'absence de cryoglobuline). Lorsque la totalité des signes concordent en faveur ou en défaveur d'une HV la décision est aisée, en cas de discordance, répéter à 4-6 semaines d'intervalle les examens permet le plus souvent de statuer quant à la présence ou non d'une HV. Ce suivi biologique peut se faire à domicile, les chaînes légères ne sont pas utiles. *Gustine et al* suggèrent qu'un taux d'IgM >60 g/L est associé à la survenue rapide d'une HV symptomatique (sans préciser la méthode de dosage : électrophorèse ou dosage pondéral ?). Lorsqu'elle est disponible la viscosité sérique est parfois utile : supérieure à 4 cP ou cSt, elle évoque une HV.

critère	Précautions lors de l'interprétation	Résultat en faveur d'une HV
Importance du pic	<p>Le taux d'IgM au dosage pondéral est habituellement nettement supérieur à l'estimation du pic sur l'électrophorèse</p> <p>Le pic peut être sous-estimé en cas de cryoglobulinémie, si le prélèvement n'est pas réalisé à 37°</p> <p>L'HV est plus fréquente en cas de cryoglobuline avec des pics plus faibles (15 g/L), indépendamment de l'artefact rappelé ci-dessus.</p>	Habituellement > 30 g/L sur l'électrophorèse
Fond d'Oeil	Tenir compte des antécédents (diabète, HTA)	Dilatation veineuse, tortuosité, hémorragies, œdème papillaire
Asthénie	Parfois méconnue du patient Multifactorielle	
Facteur Willebrand	Prendre en compte le groupe sanguin	vWF fonctionnel < 50, 40 chez les sujets de groupe O Dissociation entre dosage fonctionnel et antigénique
Signes hémorragiques	Tenir compte des traitements	Fréquence des épistaxis

Comment traiter lorsqu'il le faut impérativement ?

Si l'on diffère transitoirement l'initiation des traitements (sous couvert d'une surveillance biologique à domicile et de consultation réalisée le plus possible à distance), Il ne reste que **les rares situations** où l'on veut une réponse rapide sans trop d'aggravation des cytopénies. Il ne devrait donc pas y avoir beaucoup de traitements initiés pendant la période épidémique

Rappelons que lorsque le CMRIT est une anémie symptomatique isolée, un traitement par érythropoïétine permet habituellement de retarder la mise en route du traitement de fond. En dehors de ce cas particulier, beaucoup des approches classiques par immunochimiothérapie ne paraissent pas justifiées en 1^e intention dans ce contexte : l'emploi de Bendamustine du fait des risques infectieux, DRC du fait de la lenteur de la réponse, immunochimiothérapie avec Bortezomib du fait des multiples venues en hôpital de jour.

L'ibrutinib paraît donc être indiqué dans cette situation épidémique où les immunochimiothérapies ne sont pas appropriées pour les quelques patients qui présenteront un CMRIT. Le patient devra être prévenu des potentiels effets indésirables, notamment cardiaque qui pourraient survenir et qui justifieraient d'une prise en charge immédiate avant que l'état du patient ne se dégrade du fait de cette complication.

En cas de contre-indication à l'ibrutinib, deux solutions peuvent être proposées :

- l'association Bendamustine rituximab (12 séances sur 6 mois),
- l'association bortezomib, dexaméthasone rituximab lorsque le traitement peut être délivré en hospitalisation à domicile et que le centre a l'expérience de ce protocole (20 séances en 6 mois).

Le patient porteur d'un syndrome de Willebrand acquis peut représenter une situation particulière. Un tel syndrome va en général de pair avec une HV sévère qui est un CMRIT. , l'ibrutinib permet une rapide réduction du composant monoclonal et donc une remontée du vWF. Un EP peut permettre une remontée immédiate du taux de vWF dans l'attente de l'effet de l'ibrutinib sur le pic et par conséquent sur le taux de vWF. Cette procédure devrait être envisagée en cas de manifestation hémorragique ou de déficit (par exemple vWF fonctionnel < 50, 40 chez les sujets de groupe O).

L'impossibilité d'EP serait dans ce cas une contre-indication amenant à considérer les propositions du paragraphe ci-dessus.

Patient en cours de traitement

Il ne s'agit pas d'une maladie associée à un effet dose, une interruption transitoire du traitement peut être envisagée si l'on souhaite éviter venues aux patients lorsqu'une réponse au moins minime a été obtenue, sous réserve d'une surveillance mensuelle de l'hémogramme, l'électrophorèse. L'ibrutinib ne devrait pas être interrompu

Mesures de préventions

L'antibioprophylaxie peut être proposée particulièrement dans ce contexte et dans la mesure où la tolérance le permet (en cas d'allergie au Bactrim : Wellvone, pas d'aérosol de pentacarinate). Le strict respect des règles de confinement, des gestes barrières, du lavage répété des mains est bien sûr indispensable. Le port d'un masque chirurgical est nécessaire autant que possible et obligatoirement en cas de venue à l'Hôpital.