

## **Prise en charge des patients porteurs d'une macroglobulinémie de Waldenström pendant l'épidémie liée au Covid-19**

### **Recommandations du FILO • 6 Avril 2020**

P. Morel, E. Durot, E. Toussaint, C. Tomowiak, E. Van Den Neste, B. Hivert, K. Laribi, T. Aurran, D. Ghez, F. Merabet, F. Bijou, A. Brion, L. Willems, O. Tournilhac, L. Ysebaert, V. Leblond

Du fait de la gravité supposée des infections Covid-19 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. Leurs consultations de surveillance systématiques devraient être décalées ou réalisées à distance.

#### **Quand traiter ?**

Le 2<sup>e</sup> workshop sur la Maladie de Waldenström a défini les 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 mais retarder son initiation implique de surveiller l'apparition de critères de mise en route impérative du traitement (CMRIT). Ces critères sont détaillés ci-après :

- anémie avec un taux d'hémoglobine <10 g/dL. Si le pic est conséquent, il importe de tenir compte de l'hémodilution dont il est responsable bien qu'il soit difficile de définir un seuil pertinent en fonction de l'importance du composant monoclonal. Le taux d'hémoglobine reflète mieux la réalité de l'anémie lorsque le pic est peu important. Si l'anémie est le 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 : on peut proposer, dans un contexte épidémique, de retenir un taux de plaquettes < 80 G/L comme CMRIT, en prenant néanmoins en considération la rapidité d'aggravation de la thrombopénie.
- syndrome tumoral volumineux : il s'agit d'une situation possible dans la MW mais en réalité peu fréquente. Un syndrome compressif ou une masse de plus de 10 cm pourraient représenter des CMRIT. Une hyperlymphocytose très élevée est totalement inhabituelle. Dans ces cas, et même s'il est détecté une mutation de MYD88, la cytogénétique évoque souvent alors un lymphome de la zone marginale.
- L'altération 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. L'asthénie est toujours plus difficile à évaluer et peut représenter un symptôme isolé d'hyperviscosité ou ne pas avoir de rapport direct avec la maladie, surtout en cette période particulièrement stressante.
- pour ce qui concerne les désordres directement liés à l'IgM monoclonale, il est conseillé de se reporter aux recommandations du centre national des amyloses. La lenteur évolutive de la neuropathie

avec anticorps anti-MAG ne permet pas de retenir cette situation comme un CMRIT dans un tel contexte épidémique.

- l'hyperviscosité (HV) est probablement la situation la plus délicate à évaluer, faute de critères diagnostiques et pronostiques précis. Parfois le tableau est sévère, hémorragique avec asthénie marquée voire troubles neurosensoriels et des hémorragies rétinienne marquées au fond d'oeil. Le pic IgM excède 30 g/L sur le tracé électrophorétique. Il n'y a alors aucune difficulté à considérer qu'il s'agit d'un CMRIT justifiant de proposer des échanges plasmatiques (EP). Dans un contexte de tensions sur les ressources médicales disponibles, un seul échange peut suffire lorsqu'il a été efficace et dès lors qu'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 (électrophorèse) mais aussi les dosages du facteur Willebrand (vWF) antigénique et fonctionnel (une dissociation entre ces deux valeurs suggère une HV, notamment chez les patients avec taux très élevé de vWF).

Le tableau ci-dessous propose quelques critères utiles pour trancher quant à la présence ou non d'une hyperviscosité chez un patient asthénique ou chez un patient dépourvu de tout symptôme fonctionnel mais dont le pic est supérieur à 30 g/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 les examens à 4-6 semaines d'intervalle permet le plus souvent de statuer quant à la présence ou non d'une HV. Ce suivi biologique peut se faire à domicile. Le dosage des chaînes légères sériques n'est pas utile. Gustine et al. suggèrent qu'un taux d'IgM supérieur à 60 g/L (sans qu'il en soit précisé la méthode de dosage, électrophorèse ou dosage pondéral) est associé à la survenue rapide d'une HV symptomatique. Lorsqu'elle est disponible, la mesure directe de la viscosité sérique est parfois utile, évoquant une HV quand elle est supérieure à 4 cP ou cSt.

Critère	Précautions lors de l'interprétation	Résultat en faveur d'une HV
Importance du pic	Le taux d'IgM au dosage pondéral est habituellement très supérieur à l'estimation du pic IgM sur l'électrophorèse Le pic peut être sous-estimé en cas de cryoglobulinémie, si prélèvement non réalisé à 37°C L'HV est plus fréquente en cas de cryoglobuline avec des pics plus faibles (15 g/L), indépendamment de l'artefact rappelé ci-dessus.	Pic IgM 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 consultations réalisées 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 première intention dans ce contexte : l'emploi de la bendamustine en raison de ses risques infectieux, le DRC du fait de la lenteur de la réponse à ce traitement, immunochimiothérapie avec bortezomib qui impose de 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 cardiaques, qui pourraient survenir et qui justifier une prise en charge immédiate.

En cas de contre-indication à l'ibrutinib, deux solutions peuvent être proposées : l'association bendamustine et rituximab (BR, 12 séances sur 6 mois) ou, lorsque le traitement peut être délivré en HAD et que le centre a l'expérience de ce protocole, l'association bortezomib, dexaméthasone et rituximab (BDR\*, 20 séances en 6 mois), qui limite l'utilisation de la dexaméthasone lors des premières semaines de traitement.

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 réduction rapide 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(s) hémorragique(s) ou de déficit (par exemple vWF fonctionnel < 50 ou 40 chez les sujets de groupe O).

L'impossibilité de réalisation d'un EP serait dans ce cas une contre-indication à l'ibrutinib amenant à considérer les propositions du paragraphe précédent.

### **Patients en cours de traitement**

L'évolution de la MW n'est pas conditionnée par un « effet dose » et il peut être envisagé une interruption transitoire du traitement si l'on souhaite éviter ou restreindre les venues des patients, lorsqu'une réponse au moins minime a été obtenue, sous réserve d'une surveillance biologique mensuelle (hémogramme, électrophorèse des protéides sanguins).

Un traitement par ibrutinib ne devrait pas, quant à lui, 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 cotrimoxazole, recours à l'atovaquone et non aux aérosols de pentamidine). 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.

---

\* Dimopoulos MA et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood* 2013; 122 (19): 3276–3282.