

Approche diagnostique d'une gammopathie monoclonale à IgM et intérêt clinique de la recherche de la mutation L265P du gène MYD88

Diagnostic approach of an IgM monoclonal gammopathy and clinical importance of gene MYD88 L265P mutation

N. Cilla¹, M. Vercruyssen^{2*}, L. Ameye³, M. Paesmans³, A. de Wind⁴, P. Heimann⁵, N. Meuleman² et D. Bron²

¹Candidat spécialiste en Médecine interne, Faculté de Médecine, ²Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet, ³Service Data Center, Institut Jules Bordet, ⁴Service d'Anatomo-pathologie, Institut Jules Bordet, ⁵Service de Génétique, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

(* Les auteurs N. Cilla et M. Vercruyssen ont contribué de manière égale à la rédaction et à la révision de cet article.

RESUME

Introduction : Une gammopathie monoclonale à IgM évoque généralement le diagnostic de maladie de Waldenström. D'autres syndromes lymphoprolifératifs B doivent être exclus mais les " frontières " entre les différentes entités sont parfois mal définies. La découverte de la mutation L265P du gène MYD88 a potentiellement simplifié cette situation.

Population et méthodes : 383 patients de l'Institut Jules Bordet présentant un taux d'IgM supérieur à 2 g/L ont été étudiés. 49 d'entre eux présentaient un pic monoclonal pour lesquels nous avons réalisé l'analyse de la pathologie sous-jacente en terme de caractéristiques générales, cliniques et biologiques et avons identifié si une recherche de mutation MYD88 avait été réalisée. La survie globale a également été étudiée.

Résultats : 5 groupes histologiques ont été identifiés : maladie de Waldenström (MW, N = 27), lymphome lymphoplasmocytaire (LLP, N = 10), lymphomes de la zone marginale (LMZ ; tous types confondus, N = 7), gammopathie monoclonale de signification indéterminée et myélome multiple (MGUS/MM, N = 5). Le groupe MW a été comparé aux autres groupes. En terme de caractéristiques biologiques, c'est le taux d'IgM au diagnostic qui est statistiquement plus élevé dans le groupe MW avec un taux médian de 19,5 g/L (2,3-101 g/L) (p-valeur = 0,001). Concernant les caractéristiques cliniques, une

ABSTRACT

Introduction : An IgM monoclonal gammopathy points to a diagnosis of Waldenström's Macroglobulinemia. Other B lymphoproliferative disorders should be ruled out but the limits are sometimes difficult to define. The discovery of the L265P mutation of the MYD88 gene simplified potentially the situation.

Population and methods : 383 patients of the Jules Bordet Institute with an IgM level above 2 g/L were reviewed. For the 49 who had a monoclonal peak, we analysed the underlying pathology in terms of general, clinical and biological characteristics. We checked if the MYD88 mutation had been detected. The overall survival rate was studied.

Results : 5 histological groups were identified: Waldenström's Macroglobulinemia (MW, N = 27), lymphoplasmacytic lymphoma (LLP, N = 10), marginal zone lymphoma (LMZ, N = 7), monoclonal gammopathy of unknown significance and multiple myeloma (MGUS/MM, N = 5). The MW group was compared to the other groups. Regarding biological characteristics, the IgM level upon diagnosis was statistically higher in the MW group with a median level at 19.5 g/L (2.3-101 g/L) (p-value = 0,0001). Concerning the clinical characteristics, a splenomegaly was more frequent in the LMZ group (p-value = 0,04). The L265P mutation of the MYD88 gene was found in 77 % of patients in the MW group, 60 % of patients in the LLP group and 67 % in the LMZ group

splénomégalie est plus souvent présente dans le groupe LMZ (p-valeur = 0,04). La mutation L265P du gène MYD88 est retrouvée chez 77 % des patients du groupe MW, 60 % des patients du groupe LLP et 67 % des patients du groupe LMZ (p-valeur = 0,38). La survie globale des 49 patients est de 85 % à 10 ans (IC 95 %, 67 % à 94 %) et de 65 % à 15 ans (IC 95 %, 41 % à 81 %).

Conclusion : Un pic d'IgM monoclonal évoque généralement une MW, mais il faut toujours exclure d'autres syndromes lymphoprolifératifs B. Alors que la mutation L265P du gène MYD88 est fortement exprimée chez les patients porteurs d'un LLP/MW, elle n'en est pas pour autant spécifique. Un diagnostic précis nécessite aujourd'hui d'intégrer les données cliniques, histologiques, immunophénotypiques et génétiques.

**Rev Med Brux 2018 ; 39 : 420-7
Doi:10.30637/2018.17-090**

(p-value = 0,38). For the 49 patients, the 10-year-overall survival was 85 % (CI 95 %, 67 % to 94 %) and the 15-year-overall survival was 65 % (CI 95 %, 41 % to 81 %).

Conclusion : A monoclonal IgM peak suggests a MW but other B lymphoproliferative disorders should be excluded. Even if the L265P mutation is frequent in the LLP/MW, it is not specific. A precise diagnosis requires collating clinical, histological, immunophenotypical and genetical data.

**Rev Med Brux 2018 ; 39 : 420-7
Doi:10.30637/2018.17-090**

Key words : IgM monoclonal gammopathy, MYD88 mutation, Waldenström's macroglobulinemia, differential diagnosis

INTRODUCTION

Une gammopathie monoclonale à IgM évoque généralement le diagnostic de maladie de Waldenström (MW) qui est définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) comme un lymphome lymphoplasmocytaire (LLP) associé à une immunoglobuline monoclonale IgM sérique circulante¹. Néanmoins, l'incidence de la MW est faible (environ 3,4 cas/million d'habitants chez l'homme et 1,7 cas/million d'habitants chez la femme)² et d'autres désordres lymphoprolifératifs B peuvent également être associés à la présence d'une paraprotéinémie à IgM. Le diagnostic différentiel doit comprendre le lymphome de la zone marginale (LMZ) et le myélome multiple (MM) à IgM¹.

Bien que la clinique, la morphologie et le phénotypage des cellules tumorales issues de ces différentes entités soient sensiblement différents, il n'est pas toujours aisé d'établir un diagnostic de certitude. En 2012, l'équipe de Treon de l'Institut Dana Farber Cancer (Harvard Medical School, Boston) a montré que 91 % de patients atteints d'une MW exhibaient une mutation du gène MYD88 (= Myeloid differentiation primary response gene 88) alors que cette anomalie était exceptionnelle au sein des autres désordres lymphoprolifératifs³.

Le gène MYD88 code pour une protéine adaptatrice médiant la majorité des signaux des Toll-like récepteurs (TLRs) et des récepteurs IL-1/IL-8 permettant, *in fine*, la production de cellules anti-apoptotiques. L'absence de MYD88 chez l'homme entraîne des infections bactériennes récidivantes⁴, alors qu'une hyperactivité de celui-ci est associée à des maladies auto-immunes et semble impliquée dans la lymphogénèse⁵.

Treon et son équipe ont donc conclu que cette mutation était importante pour la croissance et la survie des cellules lymphomateuses dans la MW.

En pratique clinique, l'identification de cette mutation permet d'isoler la MW des autres entités et, dans une moindre mesure, de prédire la réponse à certains traitements.

Le but de cette étude rétrospective est d'identifier les pathologies sous-jacentes à la présence d'une paraprotéinémie à IgM, d'évaluer la capacité de la mutation L265P du gène MYD88 à établir un tri diagnostique dans la population étudiée et de rechercher les causes de décès de cette population en les stratifiant par pathologies sous-jacentes.

POPULATION ET METHODES

Design de l'étude

Etude rétrospective réalisée à l'Institut Bordet chez 383 patients ayant présenté un taux d'IgM supérieur à 2 g/L afin de comprendre l'ensemble des patients avec une majoration quantitative des IgM, la limite supérieure normale de notre laboratoire étant établie à 2,3 g/L.

Une revue des dossiers médicaux a été effectuée en vue de déterminer la pathologie sous-jacente ainsi que la présence ou non de la mutation L265P du gène MYD88, si celle-ci a été recherchée. Cette étude a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Institut Bordet (CE2475). Les dossiers revus concernent la période de janvier 1995 jusqu'à décembre 2016.

Critères de sélection

Les critères d'inclusion de notre étude sont un taux d'IgM supérieur à 2 g/L avec un pic monoclonal, une découverte après 1995 et un suivi régulier du patient dans le temps ;

Les critères d'exclusion de notre étude sont l'absence de monoclonalité, les patients perdus de vue, les dossiers dont le suivi a commencé avant 1995.

Données analysées

Des caractéristiques générales (hémopathie sous-jacente, sexe et âge au moment du diagnostic) et biologiques au moment du diagnostic (taux d'IgM et d'hémoglobine/leucocytes/plaquettes) ont été analysées. Les caractéristiques cliniques au moment du diagnostic (symptômes, présence d'adénopathies, d'une hépatosplénomégalie et de cryoglobulines) ont été relevées. Nous avons également évalué si la mutation L265P du gène MYD88 était présente chez les patients analysés. Une analyse de la survie globale et une description des causes de décès ont été réalisées.

Analyses statistiques

Pour les variables continues, des moyennes et des médianes ont été calculées. Pour les variables discontinues, des pourcentages ont été calculés. Pour comparer le groupe " MW " aux autres groupes, un test de Fisher exact pour les variables discontinues et un test de Wilcoxon pour les variables continues ont été utilisés. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour construire les courbes de survie globale à 10 ans (avec IC 95 %). Un test logrank a été utilisé pour comparer les courbes de survie des différents groupes. Une valeur de *p* inférieure à 0,05 est considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4.

RESULTATS

Après revue des 383 dossiers, 330 dossiers ont été éliminés d'emblée car ils ne respectaient pas les critères d'inclusion/d'exclusion et 4 dossiers qui étaient

au départ éligibles n'ont pas pu être analysés par manque d'information. 49 étaient évaluables pour cette analyse.

Caractéristiques générales et histologiques de la population

Dans ces 49 cas évalués, il y a au total 23 hommes et 26 femmes. 5 groupes histologiques différents ont été identifiés en fonction du diagnostic sous-jacent : maladie de Waldenström (MW, N = 27), lymphome lymphoplasmocytaire (LLP, N = 10), lymphomes de la zone marginale (LMZ ; tous types confondus, N = 7), gammopathie monoclonale de signification indéterminée et myélome multiple (MGUS/MM, N = 5). Le groupe MW a été comparé aux autres groupes. Le groupe MW comporte 15 hommes et 12 femmes, le groupe LLP comporte 4 hommes et 6 femmes, le groupe LMZ comporte 2 hommes et 5 femmes, le groupe MGUS/MM comporte 2 hommes et 3 femmes. La médiane d'âge au diagnostic dans chacun des groupes est de respectivement 60, 59, 68 et 70 ans (*p*-valeur = 0,62). Ces caractéristiques et les immunophénotypes sont repris dans le tableau 1.

Caractéristiques biologiques de la population au diagnostic

La médiane du taux d'IgM dans chacun des groupes est de respectivement 19,5 ; 10,7 ; 6,5 et 7,9 g/L (*p*-valeur = 0,001). Le taux médian d'hémoglobine dans chacun des groupes est de respectivement 11,6 ; 12,8 ; 12,2 et 14,4 g/dL (*p*-valeur = 0,09). Le taux médian de leucocytes dans chacun des groupes est de respectivement 5.700 ; 5.525 ; 7.790 et 6.405/mm³ (*p*-valeur = 0,40). Le taux médian de plaquettes dans chacun des groupes est de respectivement 281.000 ; 246.500 ; 230.000 et 230.500/mm³ (*p*-valeur = 0,31). Une recherche de cryoglobulines revient positive pour un patient du groupe MW (dont la sérologie hépatite C est négative). Ces caractéristiques sont illustrées dans le tableau 2.

Caractéristiques cliniques de la population au diagnostic

Sur le plan clinique, des adénopathies ont été

Tableau 1 : Caractéristiques générales et histologiques de la population.

	Maladie de Waldenström (N = 27)	L. lymphoplasmocytaire (N = 10)	L. de la zone marginale (N = 7)	MGUS à IgM (N = 4)	Myélome multiple à IgM (N = 1)	<i>p</i> -valeur (Waldenström vs. autres groupes)
Age au moment du diagnostic Moyenne ± dst Médiane (min-max)	62 ± 12 60 (37 - 81)	59 ± 14 59 (42 - 83)	66 ± 14 68 (36 - 79)	67 ± 13 70 (50 - 79)	65	0,62
Sexe Femme Homme	12 (44 %) 15 (56 %)	6 (60 %) 4 (40 %)	5 (71 %) 2 (29 %)	2 (50 %) 2 (50 %)	1 (100 %)	0,25
Immunophénotypage	CD20+ CD19+ CD5- IgM+	CD20+ CD19+ CD5- IgM+	CD19+ CD20+ CD5- CD23- CD10-	/	CD38+ CD138+ CD19- CD20-	/

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la population au diagnostic.

	Maladie de Waldenström (N = 27)	L. lymphoplasmocytaire (N = 10)	L. de la zone marginale (N = 7)	MGUS à IgM (N = 4)	Myélome multiple à IgM (N = 1)	p-valeur (Waldenström vs. autres groupes)
Taux d'IgM au diagnostic (g/L) Moyenne ± dst Médiane (min-max)	29,2 ± 24,7 19,5 (2,3 - 101)	11,9 ± 6,4 10,7 (2,6 - 23,6)	7,8 ± 3,6 6,5 (4,2 - 14,5)	7,6 ± 3,1 7,9 (3,6 - 11,1)	17,3	0,001
Taux d'hémoglobine au diagnostic (g/dL) Moyenne ± dst Médiane (min-max)	11,4 ± 2,4 11,6 (4,8 - 15,1)	12,4 ± 2,9 12,8 (6,8 - 15,8)	12 ± 2,3 12,2 (8,4 - 15,3)	14,0 ± 1,0 14,4 (12,4 - 14,7)	13,4	0,09
Taux de leucocytes au diagnostic (/mm³) Moyenne ± dst Médiane (min-max)	6.219 ± 2.378 5700 (2.140 - 12.000)	8.040 ± 6.811 5525 (1.800 - 23.910)	20.101 ± 32.035 7790 (3.470 - 92.110)	6.595 ± 1.314 6405 (5.200 - 8.370)	7.700	0,40
Taux de plaquettes au diagnostic (/mm³) Moyenne ± dst Médiane (min-max)	267.704 ± 131.430 281.000 (13.000 - 515.000)	317.600 ± 195.901 246.500 (130.000 - 649.000)	214.429 ± 67.012 230.000 (140.000 - 328.000)	234.500 ± 24.502 230.500 (210.000 - 267.000)		0,31

retrouvées chez 15 % des patients du groupe MW, chez 40 % des patients du groupe LLP et chez 43 % des patients du groupe LMZ (p-valeur = 0,10). Une hépatomégalie a été retrouvée chez un seul patient sur les 49, ce dernier appartenant au groupe MW. Une splénomégalie a été retrouvée chez 43 % patients du groupe LMZ et chez 20 % des patients du groupe LLP (p-valeur = 0,04). Ces caractéristiques sont répertoriées dans le tableau 3. L'ensemble des symptômes décrits au moment du diagnostic est détaillé dans le tableau 4.

Expression de la mutation MYD88

Concernant la recherche de la mutation L265P du gène MYD88 par PCR, les résultats sont illustrés dans le tableau 5. Dans le groupe MW, 13 patients sont positifs (77 %) pour la mutation, 4 sont négatifs et 10 ont un statut mutationnel inconnu. Dans le groupe LLP, 3 patients sont positifs (60 %) pour la mutation, 2 sont négatifs et 5 ont un statut mutationnel inconnu. Dans le groupe LMZ, 2 patients sur 7 sont positifs (67 %), 1 est négatif et 4 ont un statut mutationnel

inconnu (p-valeur = 0,38). La mutation n'a pas été recherchée dans le groupe MGUS/MM.

Survie et causes de décès

Tous groupes confondus, 14 patients sur les 49 sont décédés au moment de la réalisation de la présente étude. La cause du décès est connue chez 7 patients : 4 d'entre eux sont décédés à la suite d'une autre néoplasie que leur hémopathie maligne, 2 sont décédés à la suite d'un choc septique et un seul est décédé d'une maladie de Waldenström très agressive. La survie globale estimée des 49 patients est de 85 % à 10 ans (IC 95 %, 67 % à 94 %) et de 65 % à 15 ans (IC 95 %, 41 % à 81 %). La médiane de survie globale pour les 49 patients présentant une monoclonalité IgM est de 18 ans. La survie globale estimée des patients porteurs d'une MW a été comparée à celle des patients des autres groupes (p-valeur = 0,26) (voir figure). La durée médiane de suivi est de 11 ans (IC 95 %, 7-13 ans). Sur les 49 patients, 22 patients ont été censuré (car suivi de moins de 10 ans).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques de la population au diagnostic.

	Maladie de Waldenström (N = 27)		L. lymphoplasmocytaire (N = 10)		L. de la zone marginale (N = 7)		MGUS à IgM (N = 4)		Myélome multiple à IgM (N = 1)		p-valeur (Waldenström vs. autres groupes)
Adénopathies											
Non	23	(85 %)	6	(60 %)	4	(57 %)	4	(100 %)	1	(100 %)	0,10
Oui	4	(15 %)	4	(40 %)	3	(43 %)	-	-	-	-	
Hépatomégalie											
Non	26	(96 %)	10	(100 %)	7	(100 %)	4	(100 %)	1	(100 %)	1
Oui	1	(4 %)	-	-	-	-	-	-	-	-	
Splénomégalie											
Non	27	(100 %)	8	(80 %)	4	(57 %)	4	(100 %)	1	(100 %)	0,04
Oui	-	-	2	(20 %)	3	(43 %)	-	-	-	-	

Tableau 4 : Les symptômes au moment du diagnostic.

	Maladie de Waldenström (N = 27)	L. lymphoplasmocytaire (N = 10)	L. de la zone marginale (N = 7)*	MGUS à IgM (N = 4)	Myélome multiple à IgM (N = 1)
Symptômes					
Fatigue	17/27	4/10	3/7	2/4	1/1
Fièvre vespérale > 38°C	2/27	/	/	/	/
Transpirations nocturnes	3/27	1/10	1/7	/	/
Perte de poids de > 10 % en 6 mois	6/27	3/10	1/7	1/4	/
Dyspnée	5/27	1/10	2/7	/	/
Céphalées	6/27	/	/	/	/
Vertiges	4/27	/	/	/	/
Sensibilité aux infections	3/27	2/10	/	/	/
Paresthésies	2/27	/	/	/	/
Neuropathie	3/27	/	/	/	/
Douleurs osseuses	/	/	/	/	1/1
Syndrome de Raynaud	1/27	/	/	/	/
Hémorragie rétinienne	1/27	/	/	/	/
Vasculite leucocytoclasique	1/27	/	/	/	/
Syndrome de Schnitzler	/	2/10	/	/	/

(*) dont 4 ganglionnaires " purs ", 1 ganglionnaire à différenciation lymphoplasmocytaire, 1 splénique à différenciation lymphoplasmocytaire et 1 gastrique.

Tableau 5 : Expression de la mutation L265P du gène MYD88.

	Maladie de Waldenström (N = 27)	L. lymphoplasmocytaire (N = 10)	L. de la zone marginale (N = 7)	MGUS à IgM (N = 4)	Myélome multiple à IgM (N = 1)	p-valeur (Waldenström vs. autres groupes)
Mutation L265P MYD88						
Non	4 (23 %)	2 (40 %)	1 (33 %)	-	1 (100 %)	0,38
Oui	13 (77 %)	3 (60 %)	2* (67 %)	-	-	
Inconnu	10	5	4	-	-	

(*) les deux lymphomes de la zone marginale qui présentent la dite mutation présentaient une différenciation lymphoplasmocytaire.

DISCUSSION

Cette analyse rétrospective confirme l'hétérogénéité histologique des pathologies associées à une monoclonalité de type IgM. Dans la première partie de ce travail, nous avons identifiés 5 sous-groupes histologiques. Sur le plan biologique, la seule différence statistiquement significative concerne le taux d'IgM sérique qui est considérablement plus élevé chez les patients porteurs d'une MW. Sur le plan clinique, une splénomégalie est plus fréquemment retrouvée, de manière statistiquement significative, chez les patients porteurs d'un LMZ. Concernant les symptômes répertoriés dans le tableau 4, nous constatons que les patients porteurs d'une MW présentent plus de complications directement liées à la paraprotéine circulante, probablement en raison du taux plus

important. Ces observations cliniques et biologiques sont superposables aux données retrouvées dans la littérature.

Jusqu'à récemment, il était parfois difficile de différencier les LLP/MW d'autres lymphomes B non Hodgkiniens puisqu'il est très fréquent que certains présentent une population lymphoplasmocytaire et un pic d'IgM monoclonal. De plus, il existe un certain " *overlap* " immunophénotypique et génétique entre ces différentes entités, notamment concernant les lymphomes de la zone marginale (splénique, ganglionnaire) et le myélome multiple à IgM^{3,6,7}.

La découverte de la mutation L265P du gène MYD88 dans la MW a permis une avancée majeure dans la compréhension physiopathologique et la

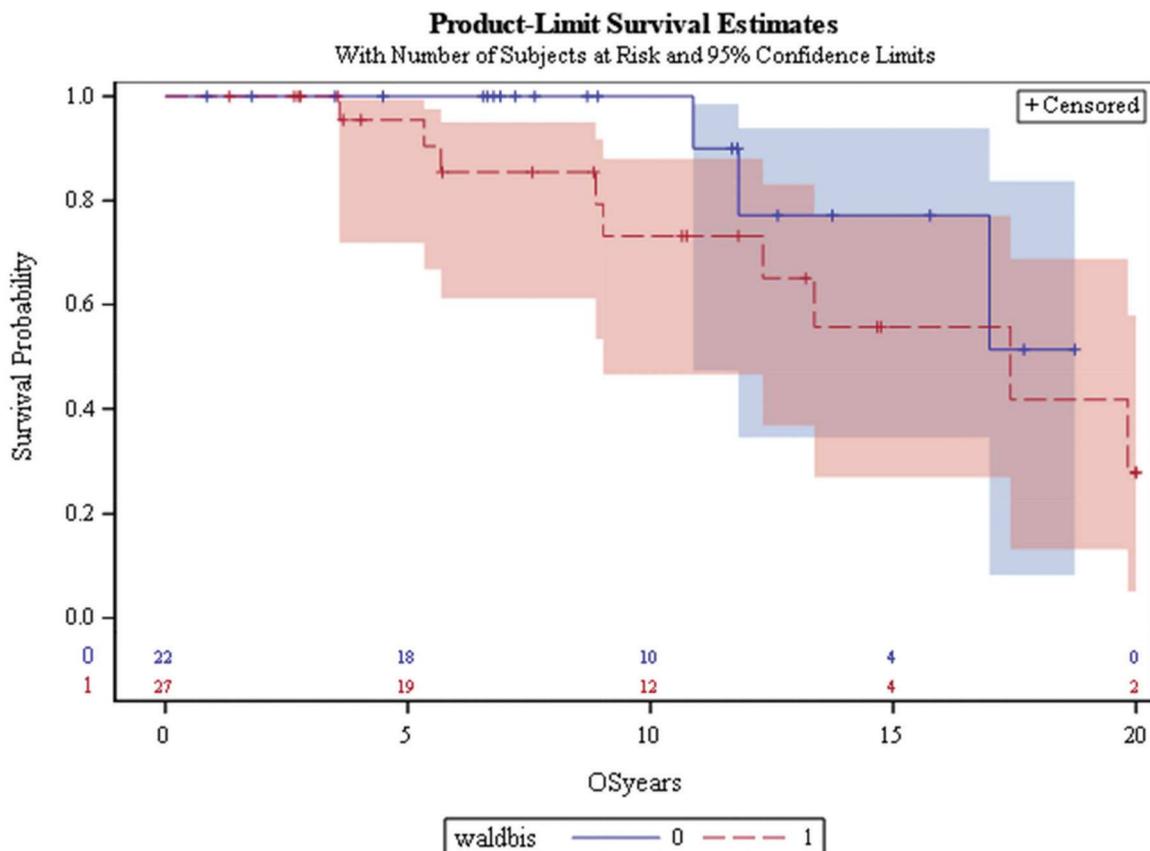


Figure : Comparaison de la survie globale des patients porteurs d'une MW à la survie globale des autres patients par un logrank test.

La survie globale estimée à 10 ans est de 73 % (IC 95 %, 47 % à 88 %) chez les patients porteurs d'une MW (courbe 1 en rouge) et de 100 % chez les patients des autres groupes (courbe 0 en bleu).

La survie globale estimée à 15 ans est de 56 % (IC 95 %, 27 % à 77 %) chez les patients porteurs d'une MW (courbe 1 en rouge) et de 77 % (IC 95 %, 34 % à 94 %) chez les patients des autres groupes (courbe 0 en bleu).

caractérisation de cette néoplasie rare. L'équipe de Treon a observé la présence de cette mutation dans 91 % des cas de MW, dans 6 à 10 % des cas de LMZ et une absence de celle-ci dans les MM³. Les études ultérieures ont rapporté des résultats similaires, avec une incidence mutationnelle variant de 67 à 93 % dans la MW⁸⁻¹⁰. Cette mutation L265P du gène MYD88 est également retrouvée par PCR ultra-sensible dans près de 55 % des MGUS à IgM, et son acquisition représenterait un événement oncogénique favorisant leur progression vers une MW^{8,9}. Varetonni *et al.* ont d'ailleurs démontré que la mutation était un facteur de risque indépendant pour la progression des MGUS à IgM vers une MW^{9,11}. Enfin, il est à noter que l'absence de la mutation du gène MYD88 semble péjorer la survie des patients¹².

Dans la seconde partie de notre étude, l'incidence de cette mutation a donc été étudiée et observée chez 77 % des patients du groupe MW, chez 60 % des patients du groupe LLP et chez 67 % des patients du groupe LMZ sans qu'il n'y ait pour autant de différence statistiquement significative. Ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison de la petite taille de notre échantillon (49 patients analysés dont 19 inévaluables en raison d'un statut mutationnel inconnu). Les survies des patients porteurs ou non de la mutation n'ont pas pu être comparées en raison de la petite taille de l'échantillon. La fréquence élevée de

la mutation du gène MYD88 au sein notre échantillon de LMZ s'explique par le fait que, rétrospectivement, lors de la revue des protocoles anatomopathologiques, nous avons observé, pour certains d'entre eux, une différenciation lymphoplasmocytaire franche. Il est dès lors probable qu'il s'agisse de LLP mal étiquetés. De plus, il existe certainement un biais de sélection puisque la monoclonalité IgM était le critère de sélection et que cette anomalie n'est, bien entendu, pas présente dans tous les LMZ.

Plus récemment, une autre mutation somatique a été décrite par Hunter *et al.*¹³. Il s'agit d'une mutation du gène CXCR4, codant pour un récepteur qui promeut l'adhésion des cellules au stroma. Dès lors, la mutation de ce gène favorise la survie des cellules malignes et leurs migration et adhésion au sein de la moelle osseuse. Treon *et al.* ont démontré que lorsque les deux mutations étaient présentes de façon simultanée, la présentation pathologique était plus agressive (envahissement médullaire, maladie extramédullaire plus fréquente, taux d'IgM plus élevé et syndrome d'hyperviscosité plus fréquent en conséquence)¹².

En plus de cet impact sur la présentation clinique de la MW, la présence de la mutation du gène CXCR4 conférerait également une résistance à l'ibrutinib, un inhibiteur de la Bruton kinase, actuellement considéré comme pierre angulaire du traitement de la MW^{14,15}.

Une autre étude corrobore cette observation en restaurant la sensibilité des cellules néoplasiques *in vitro* à l'ibrutinib en inhibant le CXCR4¹⁶.

Néanmoins, malgré son impact péjoratif sur la présentation clinique et la réponse au traitement de la MW, la présence de la mutation du gène CXCR4 ne semble pas altérer la survie globale des patients¹².

Dans la littérature, on retrouve peu d'études sur les causes de décès dans les MW/LLP. La troisième partie de notre étude tente donc à répondre à cette question. Pour cela, nous avons analysé la survie globale prédite à 10 ans et 15 ans des 49 patients. La figure de Kaplan-Meier démontre bien que ces patients présentent une médiane de survie de 18 ans et qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la survie globale du groupe " MW " et celle des autres groupes sur l'ensemble du " *follow-up* ". Castillo *et al.* ont démontré que la survie globale des patients porteurs d'une MW s'était nettement améliorée lors de cette dernière décennie et que dans la plupart des cas, ils ne décèdent pas de leur hémopathie¹⁷. Ces maladies sont donc très indolentes et le suivi attentiste en est la règle. Il est donc recommandé de ne pas surtraiter ces patients afin d'éviter le développement d'effets secondaires inutiles.

La limitation principale de la présente étude est clairement la taille limitée de notre échantillon, bien qu'une longue période (plus de vingt ans) ait été analysée pour tenter de palier à la faible fréquence de la monoclonalité IgM. De plus, un biais de sélection est présent.

Cette étude nous a toutefois permis d'avoir un certain recul pour évaluer la survie globale à 10 et 15 ans et permis de soutenir les recommandations actuelles en matière de prise en charge de la MW.

CONCLUSION

Cette revue rétrospective confirme que les pics d'IgM monoclonaux ne sont pas toujours associés à une MW et un diagnostic différentiel doit être fait entre 5 entités différentes. Même si la mutation L265P du gène MYD88 est fortement exprimée chez les patients atteints d'un LLP/MW, elle n'en est pas pour autant spécifique. Elle aide à orienter le diagnostic, mais il faut toujours intégrer les données cliniques, histologiques, immunophénotypiques et génétiques pour une prise en charge optimale. De plus, rechercher la mutation MYD88 permet d'orienter les patients vers des thérapies ciblées. Nous retiendrons enfin que la MW est généralement une maladie peu agressive (médiane de survie à 18 ans) et que dès lors, il est impératif de ne pas " surtraiter " ces patients en début de maladie.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. SFH - Société Française d'hématologie (Consulté le 09/04/2017). [Internet]. <http://sfh.hematologie.net/pages/?all=accueil>
3. Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y *et al.* MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-33.
4. von Bernuth H, Picard C, Jin Z, Pankla R, Xiao H, Ku CL *et al.* Pyogenic bacterial infections in humans with MyD88 deficiency. *Science*. 2008;321(5889):691-6.
5. Jeelall YS, Horikawa K. Oncogenic MYD88 mutation drives Toll pathway to lymphoma. *Immunol Cell Biol*. 2011;89(6):659-60.
6. Hamadeh F, MacNamara SP, Aguilera NS, Swerdlow SH, Cook JR. MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma. *Mod Pathol*. 2015;28:56474.
7. Swerdlow SH, Kuzu I, Dogan A, Dirnhofer S, Chan JK, Sander B. The many faces of small B cell lymphomas with plasmacytic differentiation and the contribution of MYD88 testing. *Virchows Arch*. 2016;468(3):259-75.
8. Xu L, Hunter ZR, Yang G, Zhou Y, Cao Y, Liu X *et al.* MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood*. 2013;121(11):2051-8.
9. Varettoni M, Arcaini L, Zibellini S, Boveri E, Rattotti S, Riboni R *et al.* Prevalence and clinical significance of the MYD88 (L265P) somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia and related lymphoid neoplasms. *Blood*. 2013;121(13):2522-8.
10. Poulain S, Roumier C, Decambron A, Renneville A, Herbaux C, Bertrand E *et al.* MYD88 L265P mutation in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2013;121(22):4504-11.
11. Varettoni M, Zibellini S, Arcaini L, Boveri E, Rattotti S, Pascutto C *et al.* MYD88 (L265P) mutation is an independent risk factor for progression in patients with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood*. 2013;122(13):2284-5.
12. Treon SP, Cao Y, Xu L, Yang G, Liu X, Hunter ZR. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström macroglobulinemia. *Blood*. 2014;123:27916.
13. Hunter ZR, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y *et al.* The genomic landscape of Waldenström macroglobulinemia is characterized by highly recurring MYD88 and WHIM-like CXCR4 mutations, and small somatic deletions associated with B-cell lymphomagenesis. *Blood*. 2014;123(11):1637-46.
14. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R *et al.* Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-40.
15. Treon SP, Xu L, Hunter Z. MYD88 Mutations and Response to Ibrutinib in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;373:5846.
16. Cao Y, Hunter ZR, Liu X, Xu L, Yang G, Chen J *et al.* CXCR4 WHIM-like frameshift and nonsense mutations promote ibrutinib resistance but do not supplant MYD88(L265P) -directed survival signalling in Waldenström macroglobulinemia cells. *Br J Haematol*. 2015;168(5):701-7.

17. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database. *Br J Haematol.* 2015;169:819.

Correspondance :

D. BRON
Institut Jules Bordet
Service d'Hématologie
Boulevard de Waterloo, 121
1000 Bruxelles
E-mail : Dominique.Bron@ulb.ac.be

Travail reçu le 29 septembre 2017 ; accepté dans sa version définitive le 9 novembre 2017.