

2017-2018

**THÈSE**

pour le

**DIPLOÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**D.E.S. de Biologie Médicale**

**La maladie des chaînes lourdes :  
confrontation des données de la  
cohorte angevine à celles de la  
littérature**

**NICOLAS Samuel**

Né le 17 décembre 71 à Alès (30)

Sous la direction de M. CHEVAILLER Alain

Membres du jury

Mme Pr UGO Valérie | Président

M. Dr CHEVAILLER Alain | Directeur

M. Pr DUVAL Olivier | Membre

M. Dr DIB Mamoun | Membre

Soutenue publiquement le :  
31 mai 2018



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) NICOLAS Samuel déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant(e) le **01/05/2018**

# **LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR SANTÉ D'ANGERS**

**Directeur de l'UFR** : Pr Nicolas Lerolle

**Directeur adjoint de l'UFR et directeur du département de pharmacie** : Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BARON-HAURY Céline	Médecine générale	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
COUTURIER Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE BRUX Jean-Louis	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUCANCELLÉ Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FANELLO Serge	Épidémiologie ; économie de la santé et prévention	Médecine
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GRANRY Jean-Claude	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine

HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénérérologie	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie mycologie	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROHMER Vincent	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAINT-ANDRE Jean-Paul	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SUBRA Jean-François	Néphrologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
ANNAIX Véronique	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
BAGLIN Isabelle	Pharmacochimie	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et pharmacocinétique	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVAILLER Alain	Immunologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine générale	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FLEURY Maxime	Immunologie	Pharmacie
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique et Mycologie	Pharmacie
LEGEAY Samuel	Pharmacologie	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale Nanovectorisation	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique et bromatologie	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et santé au travail	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistique	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie

SCHINKOWITZ Andreas	Pharmacognosie	Pharmacie
SIMARD Gilles	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine

#### AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

#### **PAST**

CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
LAFFILHE Jean-Louis	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Physiologie	Pharmacie

#### **ATER**

FOUDI Nabil (M)	Physiologie et communication cellulaire	Pharmacie
HARDONNIERE Kévin	Pharmacologie - Toxicologie	Pharmacie
WAKIM Jamal (Mme)	Biochimie et biomoléculaire	Médecine

#### **AHU**

BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LEROUX Gaël	Toxico	Pharmacie
BRIOT Thomas	Pharmacie Galénique	Pharmacie
CHAPPE Marion	Pharmacotechnie	Pharmacie

#### **CONTRACTUEL**

VIAULT Guillaume	Chimie	Pharmacie
------------------	--------	-----------

# REMERCIEMENTS

A Monsieur le Docteur **A. CHEVAILLER**, mon directeur de thèse,  
Ma profonde reconnaissance pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, ainsi que  
pour votre bienveillance et votre expertise tout au long de ce travail.

A Madame le Professeur **V. UGO**,  
Pour me faire l'honneur de présider ce jury et pour l'ensemble de vos bons  
soins dont vous faites preuve au quotidien.

A Monsieur le Professeur **O. DUVAL**, le Docteur **M. DIB**,  
Pour avoir accepté d'être membres de mon jury, veuillez recevoir ma sincère  
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur **J.P. IMIELA**,  
Pour votre contribution dans mes recherches, veuillez recevoir mes sincères  
remerciements.

A Monsieur le Docteur **J.M. CHAO DE LA BARCA**,  
Pour sa contribution dans la traduction de ce travail. Je t'adresse mes sincères  
remerciements.

Aux **secrétaires et techniciens**,  
Pour leur aide et dévouement tout au long de mon parcours et sans qui rien  
ne serait...

A mes **parents**,  
Qui ont bien eu du mal à comprendre mes choix, mais toujours présents dans  
les étapes de ma vie.

A ma compagne **Fabienne**,  
Pour son soutien et sa patience. Je la remercie sincèrement.

A mon **fils**,  
Puisse-t-il trouver sa voie... Plus vite que moi !

## Liste des abréviations

$\alpha$	Alpha
aa	Acides aminés
Ac	Anticorps
AC/FA	Arythmie complète par fibrillation atriale
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADP	Adénopathies périphériques
AIT	Accident ischémique transitoire
AOMI	Artériopathie obstructive des membres inférieurs
ARNm	Acide ribonucléique messager
ATB	Antibiotiques
$\beta$ globulines	Bêta globulines
BJ	Bence Jones
BOM	Biopsie ostéo médullaire
BPCO	Broncho pneumopathie chronique obstructive
CHEP	Cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, etoposide, prednisone
CHOP	Cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, oncovin, prednisone
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM	Classification internationale des maladies
CRP	Protéine C réactive
CVP	Cyclophosphamide, vincristine, prednisone
$\delta$	Delta
D	Diversité
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
$\epsilon$	Epsilon
ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
Fab	Fragment de liaison à l'antigène
Fc	Fragment région cristallisable
$\gamma$	Gamma
H	Heavy (lourdes)
hypoAl	Hypoalbuminémie
HTA	Hypertension artérielle
IDM	Infarctus du myocarde
IES	Immunoélectrophorèse sérique
Ig	Immunoglobulines
IPSID	Immunoproliferative small intestinal disease
IR	Insuffisance rénale
IRC	Insuffisance rénale chronique
J	Jonction
$\kappa$	Kappa
$\lambda$	Lambda
$\lambda\phi$	Lymphoprolifération
L	Light (légères)
LES	Lupus érythémateux systémique
LLC	Leucémie lymphoïde chronique

LNH	Lymphome non hodgkinien
LPL	Lymphome lymphoplasmocytaire
μ	Mu
MAI	Maladie auto-immune
MALT	Mucosa-associated lymphoid tissue
Mb	Membrane basale
MCL	Maladie des chaînes lourdes
MEE	Mise en évidence
MGUS	Monoclonal gammopathy of undetermined significance
MM	Myélome multiple
MO	Moëlle osseuse
Mob	Mobilité
N	Normal
NFS	Numération formule sanguine
NR	Non renseigné
OMS	Organisation mondiale de la santé
PchT	Polychimiothérapie
PN	Polynucléaires neutrophiles
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PSA	Antigène spécifique prostate
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SP	Sans particularité
V	Variable

# **Plan**

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

## **RÉSUMÉ**

## **INTRODUCTION**

## **DÉFINITION**

### **1. Caractéristiques des immunoglobulines sériques**

1.1.Découverte

1.2.Fonction

1.3.Structure

1.4.Mise en évidence

### **2. Les immunoglobulines dans la maladie des chaînes lourdes – Revue de la littérature**

2.1.Diagnostic

#### **2.2.Maladie des chaînes lourdes alpha**

2.2.1.Généralités

2.2.2.Caractéristiques clinico-pathologiques

2.2.3.Caractéristiques de cette immunoglobuline A pathologique

2.2.4.Évolution et traitement

2.2.5.Discussion

#### **2.3.Maladie des chaînes lourdes gamma**

2.3.1.Généralités

2.3.2.Caractéristiques clinico-pathologiques

2.3.3.Caractéristiques de cette immunoglobuline G pathologique

2.3.4.Évolution et traitement

2.3.5.Discussion

#### **2.4.Maladie des chaînes lourdes mu**

2.4.1.Généralités

2.4.2.Caractéristiques clinico-pathologiques

2.4.3.Caractéristiques de cette immunoglobuline M pathologique

2.4.4.Évolution et traitement

2.4.5.Discussion

#### **2.5.Tableau synthétique**

### **3. Description de la cohorte angevine (inscrite au registre CNIL n°2017-009 [annexe I])**

#### **3.1.Patients angevins présentant une maladie des chaînes lourdes alpha (cas A, B et C)**

3.1.1.Cas A

3.1.2.Cas B

3.1.3.Cas C

3.1.4.Synthèse

#### **3.2.Patients angevins présentant une maladie des chaînes lourdes gamma (cas N°1 à 6)**

3.2.1.Cas N° 1

- 3.2.2.Cas N° 2
- 3.2.3.Cas N° 3
- 3.2.4.Cas N° 4
- 3.2.5.Cas N° 5
- 3.2.6.Cas N° 6
- 3.2.7.Synthèse

#### **4. Caractéristiques de la cohorte angevine**

- 4.1.Mode de recueil des données**
- 4.2.Caractéristiques angevines pour la maladie des chaînes lourdes alpha**
  - 4.2.1.Éléments semblables
  - 4.2.2.Éléments dissemblables
  - 4.2.3.Remarques
- 4.3.Caractéristiques angevines pour la maladie des chaînes lourdes gamma**
  - 4.3.1.Généralités
  - 4.3.2.Électrophorèses
  - 4.3.3.Remarques

#### **5. Discussion**

- 5.1.Au niveau méthodologique**
- 5.2.Au niveau des caractéristiques de la cohorte angevine**
  - 5.2.1.Généralités
  - 5.2.2.Parmi la maladie des chaînes lourdes alpha de notre cohorte
  - 5.2.3.Parmi la maladie des chaînes lourdes gamma de notre cohorte
  - 5.2.4.Synthèse

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

**ANNEXES**

## RÉSUMÉ

La maladie des chaînes lourdes se rencontre dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs B mature. Sa particularité réside dans le fait que l'immunoglobuline monoclone produite par les plasmocytes présente une anomalie structurale. La littérature rapporte trois types de MCL, caractérisés par un tableau clinico-pathologique propre à chacun de ces types. Son diagnostic biologique nécessite des techniques particulières avec notamment la réalisation d'une immunosélection, qui n'est plus pratiquée que par quelques laboratoires, dont le Laboratoire d'immunologie du CHU d'Angers, ce qui le place comme référent dans le domaine. Entre septembre 2004 et janvier 2017, 9 patients ont pu être ainsi diagnostiqués avec une MCL. La description de cette cohorte par rapport aux données de la littérature a permis de retrouver une ressemblance pour les 6 patients présentant une MCLy mais des dissemblances pour les 3 patients atteints de MCLa. La cohorte angevine intègre ainsi les cas décrits dans la littérature tout en y apportant de nouvelles notions en lien avec ses origines géographique, économique et avec un âge plus avancé, différentes des descriptions rapportées à ce jour.

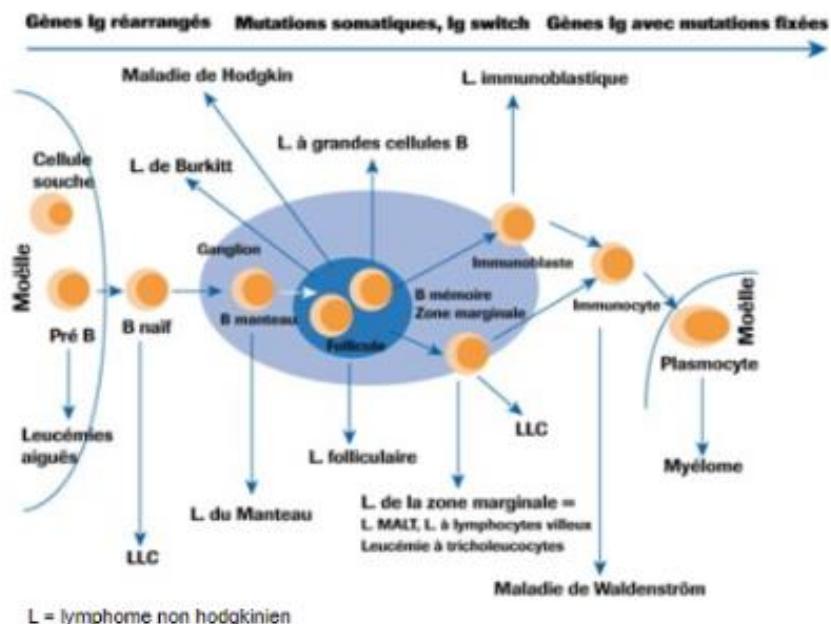
Mots clés : **Maladie des chaînes lourdes, immunosélection, lymphoprolifération, auto-immunité.**

## **INTRODUCTION**

La maladie des chaînes lourdes (MCL), fait partie des syndromes lymphoprolifératifs B rares. Elle est, caractérisée par la production monoclonale d'une immunoglobuline (Ig) présentant une anomalie structurale, contrairement à la majorité des autres étiologies des situations cliniques s'accompagnant de la production d'une Ig monoclonale, dont la structure est normale, seule la quantité produite étant anormale, car excessive. Son épidémiologie et sa prévalence restent à ce jour des inconnues, seules ses formes cliniques, au nombre de trois, correspondant à trois classes d'Ig sont décrites. En 2016, l'organisation mondiale de la santé (OMS) vient de faire paraître la révision de la classification des hémopathies lymphoïdes [1], dans laquelle on ne retrouve pas d'évolution sur ce sujet par rapport à 2008. Au laboratoire d'Immunologie du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Angers, on dispose de cas diagnostiqués MCL. Mais qu'en est-il de leurs caractéristiques vis-à-vis de ce que l'on connaît sur le sujet ? Ce travail confronte ces données à celles de la littérature et apporte sa contribution grâce aux données issues de cette cohorte angevine.

## DÉFINITION

Les MCL se caractérisent par la production d'une chaîne lourde d'immunoglobuline, plus ou moins tronquée, et dépourvue de chaîne légère. Cette pathologie se détecte grâce aux efforts combinés en hématologie (clinique), biochimie (électrophorèse) et immunologie (immunoélectrophorèse, immunofixation et immunosélection). Elles font partie des hémopathies lymphoprolifératives à cellules B matures (**fig. 1**) ; c'est-à-dire qu'elles sont issues d'un clone B produisant des plasmocytes qui vont alors excréter une Ig particulière, monotypique car produite par un seul clone. On décrit principalement 3 sous-types de MCL, en fonction du type d'Ig monoclonale produite : c'est ainsi que l'on retrouve par ordre de fréquence décroissante, la MCL alpha ( $\alpha$ ), la MCL gamma ( $\gamma$ ) et la MCL mu ( $\mu$ ). Il est à remarquer qu'il a été retrouvé un autre type de maladie de chaîne lourde, elle concerne les chaînes delta ( $\delta$ ), mais seulement une publication en fait état et concerne un seul cas [2].



**Fig.1 : Correspondance entre certaines étapes de la différenciation B et les lymphomes correspondants.**

(D'après : Garban F., Zelek L., Sotto J.J. Lymphomes malins non hodgkiniens dans « Guide pratique des hémopathies malignes ». MMI Ed. MASSON 2001 :65-70)

# **1. Caractéristiques des immunoglobulines sériques**

## **1.1. Découverte**

Découvertes entre les années 30 (1930 pour les IgG) et 70 (1967 pour les IgE), l'identification progressive de la structure chimique des Ig grâce aux techniques de séquençage des protéines dans les années 1960 a permis à Porter [3] et Edelman, d'obtenir le prix Nobel de physiologie ou de médecine en 1972.

## **1.2. Fonction**

Les Ig sont des glycoprotéines, supports de la fonction d'anticorps (Ac). Elles sont retrouvées sous forme soluble dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions. Elles sont produites par des plasmocytes en réaction à l'activation d'un lymphocyte B, jouant un rôle de médiation dans l'immunité humorale. Lorsqu'elles sont sécrétées, ces Ig peuvent se polymériser. C'est le cas des IgM (retrouvées sous forme de pentamère) et des IgA (dimère). Cela est rendu possible grâce à la présence de cystéines (dans la partie C terminale), en présence de la chaîne J (Jonction).

### 1.3. Structure (Fig.2)

A l'état de monomère, elles sont constituées de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes lourdes (H pour Heavy), de même classe et sous-classe, accompagnées de deux chaînes légères (L pour Light) de même type. Les chaînes lourdes sont désignées par des lettres grecques : gamma ( $\gamma$ ) pour les immunoglobulines G (IgG), alpha ( $\alpha$ ) pour les immunoglobulines A (IgA), mu ( $\mu$ ) pour les immunoglobulines M (IgM), delta ( $\delta$ ) pour les immunoglobulines D (IgD), et epsilon ( $\epsilon$ ) pour les immunoglobulines E (IgE). Il en est de même pour les chaînes légères pour lesquelles on retrouve un type kappa ( $\kappa$ ) et un type lambda ( $\lambda$ ).

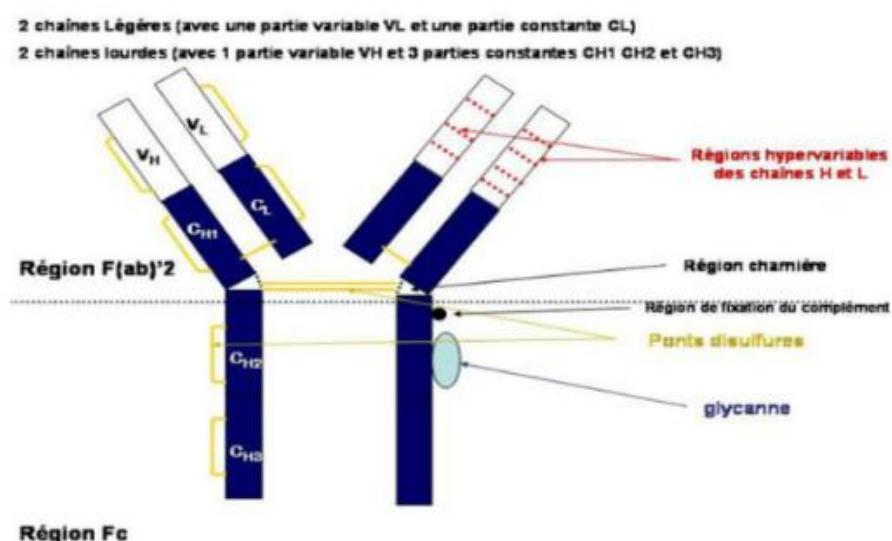
Sur la base des séquences d'acides aminés (aa), on distingue dans les chaînes lourdes et légères, des régions « constantes » et « variables ». Pour les chaînes lourdes [4], on retrouve un domaine variable (VH pour Variable domain from Heavy chain), lui-même constitué par trois régions hypervariables (VH1 à VH3) séparées par des régions un peu moins variables appelées charpente (framework) et une région constante (CH pour Constant domain from Heavy chain) regroupant trois domaines pour les IgG, IgA et IgD et quatre pour IgM et IgE (CH1 à CH3/CH4). Chaque classe d'immunoglobuline est définie par une série de déterminants antigéniques (ou épitopes) dans les régions constantes des chaînes lourdes ( $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\epsilon$ ) et dans le seul domaine constant (CL) des deux types de chaînes légères ( $\kappa$  et  $\lambda$ ) [5], constituées d'un domaine variable (VL) comprenant là aussi trois régions hypervariables associées à ce domaine constant. Ces chaînes, lourdes et légères, sont maintenues ensemble par des ponts-disulfures (inter et intra-chaînes) et des liaisons non-covalentes. La fixation des chaînes légères se fait au niveau du domaine CH1 de la chaîne lourde ; c'est aussi là où se fixe la protéine de choc thermique 78 (Heat Shock protein 78), dont le rôle est d'entraîner la dégradation de l'Ig au niveau du protéasome en l'absence de chaîne légère à ce niveau.

Ces chaînes (H et L) vont provenir de plusieurs gènes. Les chaînes L sont codées, chacune par 3 gènes : un gène V (pour domaine Variable), un gène J (pour la région de Jonction) et un gène C (pour la région Constante). Pour les chaînes H il faudra ajouter un 4<sup>ème</sup> gène (après le gène V): gène D (pour Diversité).

Au niveau de sa structure, on distingue deux fonctions distinctes ; une fonction de liaison à l'antigène en N-terminal (Fab) et une fonction effectrice en C-terminal (Fc).

On retrouve ainsi 5 classes, en fonction des régions CH (IgG, IgA, IgM, IgE et IgD), dont deux peuvent être subdivisées en sous classes, en fonction de différences légères en aa présents dans les régions CH des IgG et IgA (IgG1 à 4, IgA1 et IgA2).

Au niveau de la représentativité sérique, on retrouve environ 70 à 75% d'IgG, 15 à 20% d'IgA, 10% d'IgM et moins de 1% pour les IgD et IgE.

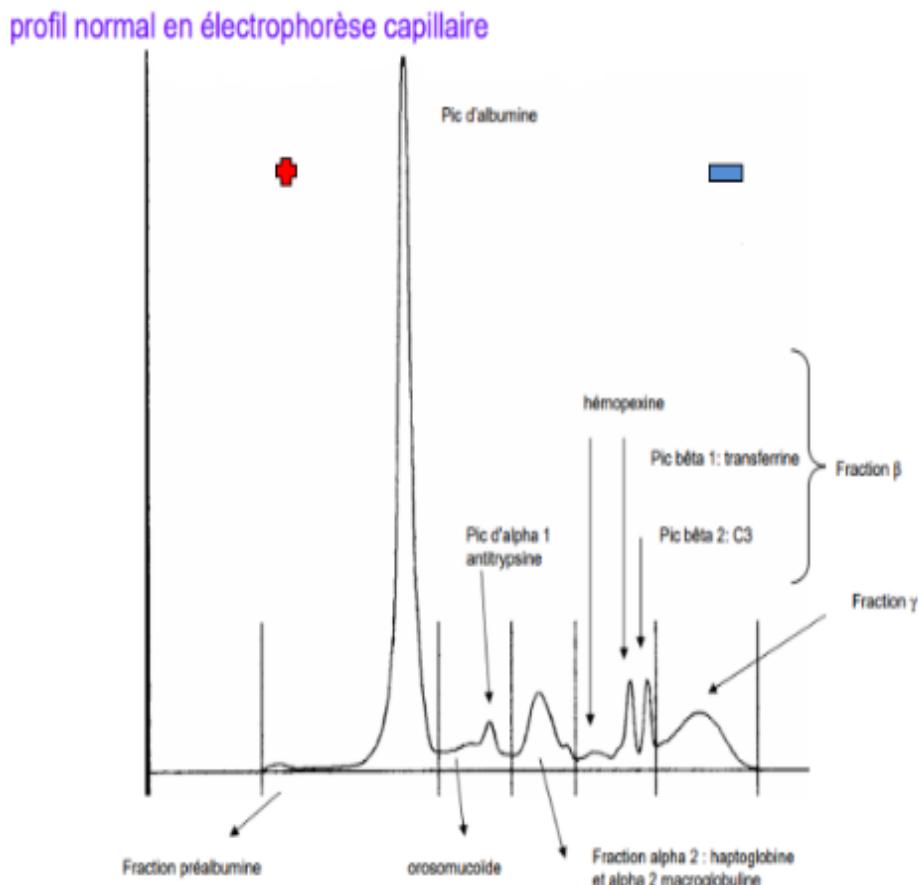


**Fig.2 : Structure d'une immunoglobuline. Exemple d'une immunoglobuline G**

(D'après Laboratoire d'hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/98-immunoglobulines-structure-genetique-moleculaire-recombinaison-hypermutation-switch>)

## 1.4. Mise en évidence

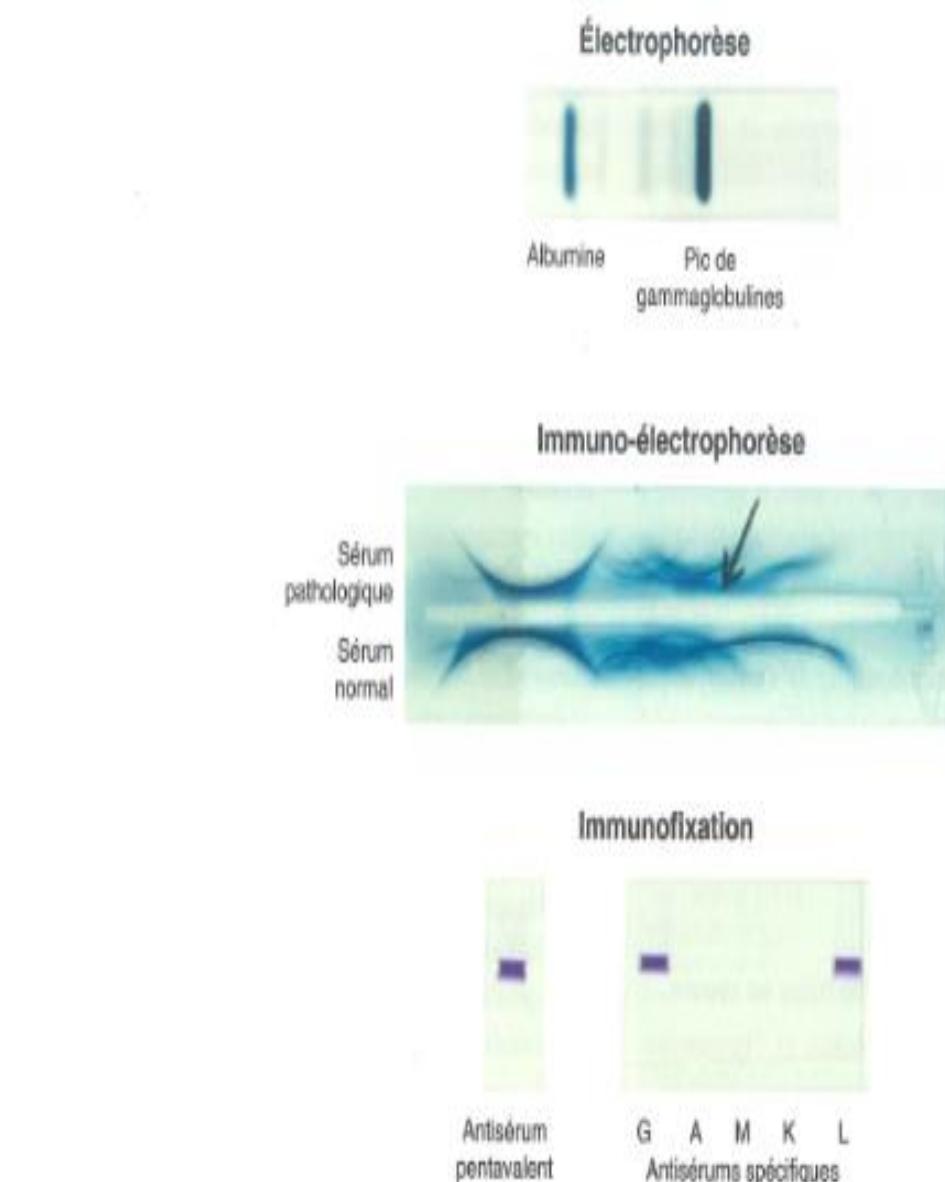
Ces Ig migrent majoritairement dans la fraction gamma des protéines globulaires lorsqu'un sérum est placé dans un champ électrique (**Fig. 3** [6]).



**Fig. 3 : Les immunoglobulines appartiennent à la fraction γ des protéines sériques.**

(D'après : [http://allergo.lyon.inserm.fr/M1\\_2009-2010/07-Immunoglobulines\\_M1\\_2009.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf))

Grâce à l'immunofixation, on pourra mettre en évidence la nature monotypique de l'immunoglobuline et caractériser la classe à laquelle elle appartient et son type de chaîne légère. Ces analyses devront être réalisées en concomitance sur le sérum (**Fig. 4** [7]) et les urines.



L'existence d'un pic à l'électrophorèse se traduit par la déformation sur l'arc des IgG à l'immuno-électrophorèse avec un antisérum polyvalent anti-proteïnes humaines (flèche). L'immunofixation à l'aide d'un antisérum pentavalent (mélange de cinq antisérum spécifiques dirigés contre les trois isotypes de chaîne lourde [ $\mu$ ,  $\gamma$  et  $\alpha$ ] et les deux isotopes de chaînes légères [ $\kappa$  et  $\lambda$ ]) ou d'antisérum spécifiques séparément affirme l'existence d'une immunoglobuline de classe G et de type  $\lambda$ .

**Fig. 4 : Analyse combinée immuno-électrophorèse/immunofixation.**

(D'après : Crédit photographique : laboratoire d'immunologie, CHU Angers)

## 2. Les immunoglobulines dans la maladie des chaînes lourdes – Revue de la littérature

Dans la MCL, l'Ig produite est caractérisée par une chaîne lourde plus ou moins tronquée, entraînant une incapacité à s'associer avec des chaînes légères. On en décrit communément 3 types ; MCL $\alpha$ , MCL $\gamma$  et MCL $\mu$ .

### 2.1. Diagnostic

Son diagnostic va se faire en deux temps ; dans un premier temps il faudra rechercher la présence d'une immunoglobuline monoclonale (y compris IgD et IgE) par les techniques suscitées (électrophorèse/immunofixation), puis il faudra s'assurer de l'absence de chaînes légères. Deux méthodes spécifiques pour cette recherche peuvent être réalisées. La première consiste à réaliser une immunoélectrophorèse mais en utilisant des antisérumspécifiques de chaque classe et réagissant avec les fragments Fab ; ce qui nécessite la présence concomitante de chaîne lourde et de chaîne légère. La deuxième méthode consiste à réaliser une immunosélection [8] (**Fig. 5** [9]). Son principe implique que l'on incorpore, au moment de la constitution de la gélose, des antisérumspanti-chaînes légères, de forte affinité, afin de faire précipiter les Ig entières (les rendant moins mobiles), qu'elles soient monoclonales ou

polyclonales, ainsi elles ne pourront pas migrer, sous l'influence d'un courant électrique, seules les chaînes lourdes tronquées le pourront (se traduisant par la présence d'un arc dans la gélose). Une étude a comparé ces deux méthodes [10] et a montré une plus grande sensibilité et visibilité de lecture en faveur de l'immunosélection (méthode utilisée par le laboratoire d'immunologie du CHU d'Angers).



**Fig. 5 : Immunosélection d'une maladie des chaînes lourdes gamma.**

(D'après :Céline Beauvillain et al., "Immunoglobulines monoclonales : méthodes diagnostiques en 2011")

## 2.2. Maladie des chaînes lourdes alpha

La plus fréquente des MCL est la MCLa. Cette IgA, tronquée et dépourvue de chaînes légères, va pouvoir être mise en évidence dans divers liquides biologiques (sérum, mais aussi urine, salive...) et notamment dans le suc intestinal. En effet, ces IgA vont se retrouver au niveau du tube digestif, donnant une symptomatologie digestive par infiltration lymphoplasmocytaire du petit intestin.

### 2.2.1. Généralités

Elle a été décrite pour la première fois en 1968 par Seligmann [11]. Depuis on en retrouve plus de 400 cas rapportés dans la littérature (en 2005) [12].

La population caractéristique de la MCLa est constituée d'adultes jeunes (15 à 30 ans), originaires du pourtour Méditerranéen et du Moyen-Orient (retrouvé alors sous le nom de lymphome méditerranéen [13]), touchant les deux sexes. Cette population, issue de pays en voie de développement, pourrait être le témoin d'une stimulation antigénique chronique par des agents infectieux au niveau digestif. Hypothèse argumentée notamment par la présence de *Campylobacter jejuni* retrouvé dans les lésions du grêle chez certains de ces patients, la MCLa est décrite alors sous le nom de « maladie immunoproliférative de l'intestin grêle » (avec pour acronyme anglo-saxon : IPSID pour Immunoproliférative Small Intestinal Disease) [14]. Cette relation de causalité entre l'infection et la pathogenèse est étayée par l'observation que la MCLa peut répondre à des antibiotiques à large spectre.

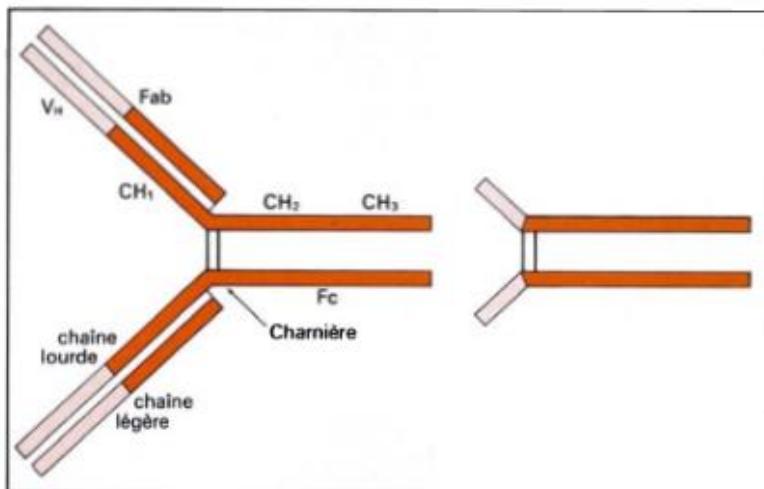
## 2.2.2. Caractéristiques clinico-pathologiques

Les caractéristiques clinico-pathologiques mettent en évidence un lymphome extra ganglionnaire [d'où le nom de lymphome du MALT (Mucosa-associated lymphoid tissue) intestinal parfois retrouvé], avec une infiltration de l'intestin grêle par des cellules d'aspect centrocytique et plasmocytaire, sécrétant une immunoglobuline (IgA) tronquée sans chaîne légère. Cette infiltration des muqueuses exocrines digestives va entraîner une symptomatologie digestive caractérisée par un syndrome de malabsorption en lien avec cette entéropathie exsudative. L'évolution de cette infiltration diffuse du grêle passe par différents stades histologiques ; on en décrit trois. Les stades A et B vont avoir une macroscopie histologique d'aspect peu modifié ; présentant un épaississement des plis de la muqueuse semés de petits nodules. Par contre, le stade C va montrer des lésions d'ulcérations et/ou un épaississement pariétal étendu, correspondant au stade de lymphome immunoblastique à différenciation plasmocytaire [15]. A ce stade, des masses abdominales et des sténoses peuvent être retrouvées. Microscopiquement, le stade A se présente par une prolifération plasmocytaire limitée par la muscularis mucosae. Ce stade répond bien à un traitement antibiotique à large spectre (40% de rémission complète) [16] corroborant la thèse d'une pathogénicité infectieuse originelle au cours du temps. Le stade B est représenté par un infiltrat (en amas ou disséminé) s'étendant jusqu'à la sous-muqueuse (parfois jusqu'à la muscleuse) et est constitué par des plasmocytes dystrophiques avec quelques immunoblastes. A partir de ce stade, et si l'antibiothérapie n'a pas entraîné de réponse au stade A, on aura recours à une polychimiothérapie comme traitement (avec 63% de succès). En fonction de l'envahissement ganglionnaire mésentérique et de sa désorganisation architecturale, on va également décrire trois stades : A, B et C [17]. Si l'envahissement de territoires autres était initialement considéré comme rare, sauf au stade C, il en est moins

sûr au travers de certaines publications, qui retrouvent alors des atteintes histologiques au niveau d'autres organes digestifs (estomac, colon, rectum) mais aussi au niveau ganglionnaire périphérique, au niveau de la thyroïde et au niveau sanguin, avec la présence de cellules pathologiques circulantes [18].

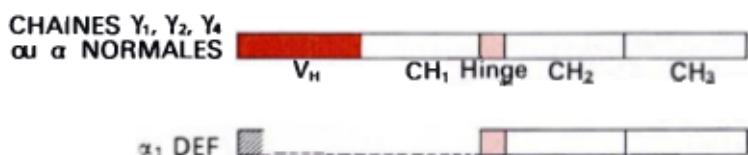
### 2.2.3. Caractéristiques de cette immunoglobuline A pathologique

Le typage réalisé dans la MCLa retrouve exclusivement la sous classe α1. Cela pourrait s'expliquer par un plus grand éloignement (relatif) des exons codant pour la sous-classe α2 sur le chromosome 14, ce qui pourrait entraîner une plus rapide dégradation des protéines de la sous-classe α2 après leur synthèse ou leur excrétion [19]. Cette unité monomérique présente une taille diminuée de moitié à deux tiers par rapport à une chaîne lourde alpha normale [20]. En effet, l'analyse en biologie moléculaire de la séquence de l'acide ribonucléique messager (ARNm) impliquée dans la production de chaîne α issue des ganglions mésentériques, présente un raccourcissement par délétion de segments VH et CH1 (**Fig. 6** [21]). La délétion de la région CH1 ne permet plus la fixation de la chaîne lourde (anormale) à la chaîne légère, ainsi qu'à la protéine de choc thermique 78 (empêchant ainsi sa dégradation). Par ailleurs, ont été retrouvés au niveau de l'extrémité 5', des fragments de 20 à 80 nucléotides sans homologie avec des séquences d'Ig ou non Ig connus [22] (**Fig. 7** [21]). Il est à remarquer que cette délétion retrouvée chez tous les individus n'est pas synonyme d'analogie de lésions. En effet, les anomalies de l'acide désoxyribonucléique (ADN) peuvent comprendre l'exon (tout ou partie) codant pour la région CH1 pour certains, mais aussi des introns adjacents pour d'autres et au moment de l'épissage cet exon sera supprimé (avec les introns) donnant au final une même délétion.



**Fig.6 :** Représentation schématique de la structure d'une molécule d'immunoglobuline (appartenant à la sous-classe IgA1) comparée à la structure d'une protéine de maladie des chaînes lourdes  $\alpha$ . La molécule d'immunoglobuline comporte une paire de chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) et une paire de chaînes lourdes (ici  $\alpha 1$ ). Chaque chaîne comprend une partie aminoterminal variable (en rose) et une partie carboxyterminale constante (en rouge). La chaîne lourde est constituée de quatre régions (ou domaines) d'environ 110 acides aminés :  $V_H$  (région variable des chaînes lourdes);  $CH_1$  (1<sup>er</sup> domaine constant);  $CH_2$  (2<sup>e</sup> domaine constant);  $CH_3$  (3<sup>e</sup> domaine constant). Entre  $CH_1$  et  $CH_2$ , se trouve la région charnière avec les ponts disulfures reliant les deux chaînes lourdes. Chacune de ces quatre régions de la partie constante est codée par un exon distinct. La scission de la molécule par la papaine produit deux fragments Fab comprenant une chaîne légère et les régions  $V_H$  et  $CH_1$  d'une chaîne lourde et un fragment Fc comprenant les régions charnière,  $CH_2$  et  $CH_3$  des deux chaînes lourdes. La protéine de maladie des chaînes lourdes ne comporte pas de chaîne légère. Elle correspond à un dimère de chaînes lourdes anormalement courtes constituées le plus souvent d'une partie de la région variable  $V_H$ , de la région charnière et des domaines  $CH_2$  et  $CH_3$ .

(D'après : La Maladie Des Chaînes Alpha. MS\_1985\_7\_358.Pdf," accessed November 13, 2017)



**Fig.7 :** Représentation schématique de la structure de certaines protéines de maladie des chaînes lourdes, comparées à des chaînes lourdes normales de la même classe ou sous-classe. Les barres rouges représentent les régions  $V_H$ , les barres roses la région charnière et les barres hachurées les séquences amino-terminales d'origine inconnue. Les délétions sont représentées par une ligne en pointillés.

(D'après : La Maladie Des Chaînes Alpha. MS\_1985\_7\_358.Pdf," accessed November 13, 2017)

Le diagnostic de MCLa repose sur la mise en évidence de la chaîne pathologique dans le sérum, dans les urines (elles peuvent y être présentes mais en faible quantité), les sécrétions intestinales ou dans les tissus infiltrés (par immuno marquage). Si on réalise une électrophorèse des protides sériques, on aura 50% de tracé normal et en ce qui concerne les 50% restant, on va pouvoir observer un aspect de large bande, au lieu d'un pic, de mobilité en alpha2 ou dans les  $\beta$ globulines (du fait de la capacité de ces Ig à se polymériser en polymères de tailles différentes).

## 2.2.4. Évolution et traitement

Si quelques cas de rémission complète (39% [16]) ont pu être obtenus dès le premier stade, après un traitement antibiotique par voie orale (cycline ou macrolide), associé à un traitement antiparasitaire (le métronidazole, pour éradiquer d'éventuelles giardiases), le plus souvent l'évolution spontanée est progressivement défavorable, avec un tableau de malabsorption lié à la progression tumorale. Il est important de connaître le stade histologique des lésions afin de donner le traitement le plus approprié car plusieurs stades peuvent coexister au même moment et c'est bien sûr, le stade le plus avancé qui dictera le choix thérapeutique. On aura alors recours à une polychimiothérapie (pour un taux de rémission complète de 52%) de type : cyclophosphamide, adriamycine, teniposide et prednisone, afin de permettre une autogreffe de cellules souches. Un traitement antibiotique et antiparasitaire y sera associé permettant d'améliorer les troubles digestifs. Malgré tout cela, des rechutes, parfois même tardives, peuvent survenir et à tous les stades.

## 2.2.5. Discussion

La MCLa est la MCL la plus connue et reconnue, avec plus de 400 cas retrouvés dans la littérature, ce qui a permis de caractériser la population concernée : jeunes adultes, à faible revenu socio-économique du pourtour méditerranéen, présentant une symptomatologie digestive, caractérisée par des lésions histologiques classifiées, probablement en lien avec une stimulation antigénique chronique et pour laquelle la biologie moléculaire a montré des délétions au niveau VH et CH1 de cette Ig anormale, qui va pouvoir se polymériser en multiples polymères d'où sa grande hétérogénéité en électrophorèse [23]. Cependant ce cadre nosologique, si on y regarde de plus près, n'est pas aussi clair qu'il n'y paraît. Assimilé au « lymphome méditerranéen » dans les années 60, il est apparu rapidement que tous les lymphomes méditerranéens n'étaient pas tous d'authentiques MCLa [24] (ne prenant pas en compte la nature des sécrétions éventuelles). Ceci explique que, dans les années 70, l'OMS la désigne sous la terminologie d'IPSID, mais là encore, étaient pris en compte tous les types de prolifération plasmocytaire : elle a alors pu être rattachée (par l'OMS) au cours de l'année 2001 dans les lymphomes de type MALT et enfin en 2008 (par l'OMS), classé parmi les lymphoproliferations matures. La tranche d'âge évoquée s'avère plus étendue que dans sa description initiale, allant de l'enfant [25] au sujet âgé (63 ans) [26]. La population touchée concerne tous les pays du monde et une symptomatologie autre que digestive peut être retrouvée. En effet, la MCLa, touchant le système de l'IgA sécrétoire, des formes localisées à l'appareil respiratoire ont été retrouvées [27]. Il est à signaler de rares formes de MCLa non sécrétantes suite à une perte du site de polyadénylation pour la forme sécrétée de l'ARNma : aboutissant à la synthèse de la forme membranaire. Dans ce cas, le diagnostic sera porté au travers des biopsies duodénales par immunohistochimie. Ces données collectées sur la MCLa, se font grâce au concours de plusieurs disciplines médicales : biochimie, immunologie,

hématologie, mais aussi anatomopathologie, gastrologie et infectiologie, ce qui montre la complexité et les sources de confusion qu'il peut y avoir lorsque l'on évoque cette pathologie.

## 2.3. Maladie des chaînes lourdes gamma

### 2.3.1. Généralités

La MCLy fut la première MCL décrite par Franklin en 1964 [28], on ne retrouve qu'environ 130 cas décrits depuis en 2014 [29]. Dans les années 80, il ne semblait pas y avoir de différence au niveau du sex-ratio, mais en 2003, Dietling et Wahner, dans une série de 23 cas [30], remarquent une nette prédominance féminine (15 femmes pour 8 hommes), chez des adultes avec comme âge médian, la deuxième partie de la soixantaine (40 ans à 90 ans), touchant toute les races à travers le monde.

### 2.3.2. Caractéristiques clinico-pathologiques

Au niveau clinico-pathologie, les patients atteints de MCLy semblent présenter des caractéristiques très diverses. On peut cependant les regrouper en trois groupes [31] en fonction de la présence ou non d'un lymphome associé. Environ 61% des patients se présenteront avec une maladie lymphoproliférative disséminée au niveau ganglionnaire, pouvant toucher tous les territoires (cervicaux, anneau de Waldeyer, axillaire, thoracique et

abdominaux), avec une splénomégalie et plus ou moins une hépatomégalie. Vingt-cinq pour cent se présenteront avec une maladie lymphoproliférative localisée, à la moelle osseuse ou autre et le reste, soit 14%, ne présenteront aucune maladie lymphoproliférative apparente. Si aucune étiologie n'a pu être démontrée, il est à remarquer qu'environ un tiers des patients présentant une chaîne lourde γ tronquée, rapportent dans leur histoire clinique des troubles auto-immun. La polyarthrite rhumatoïde est le plus fréquemment signalée, mais on retrouve aussi un syndrome de Sjögren, le lupus érythémateux systémique (LES), des cytopénies auto-immunes [32]...

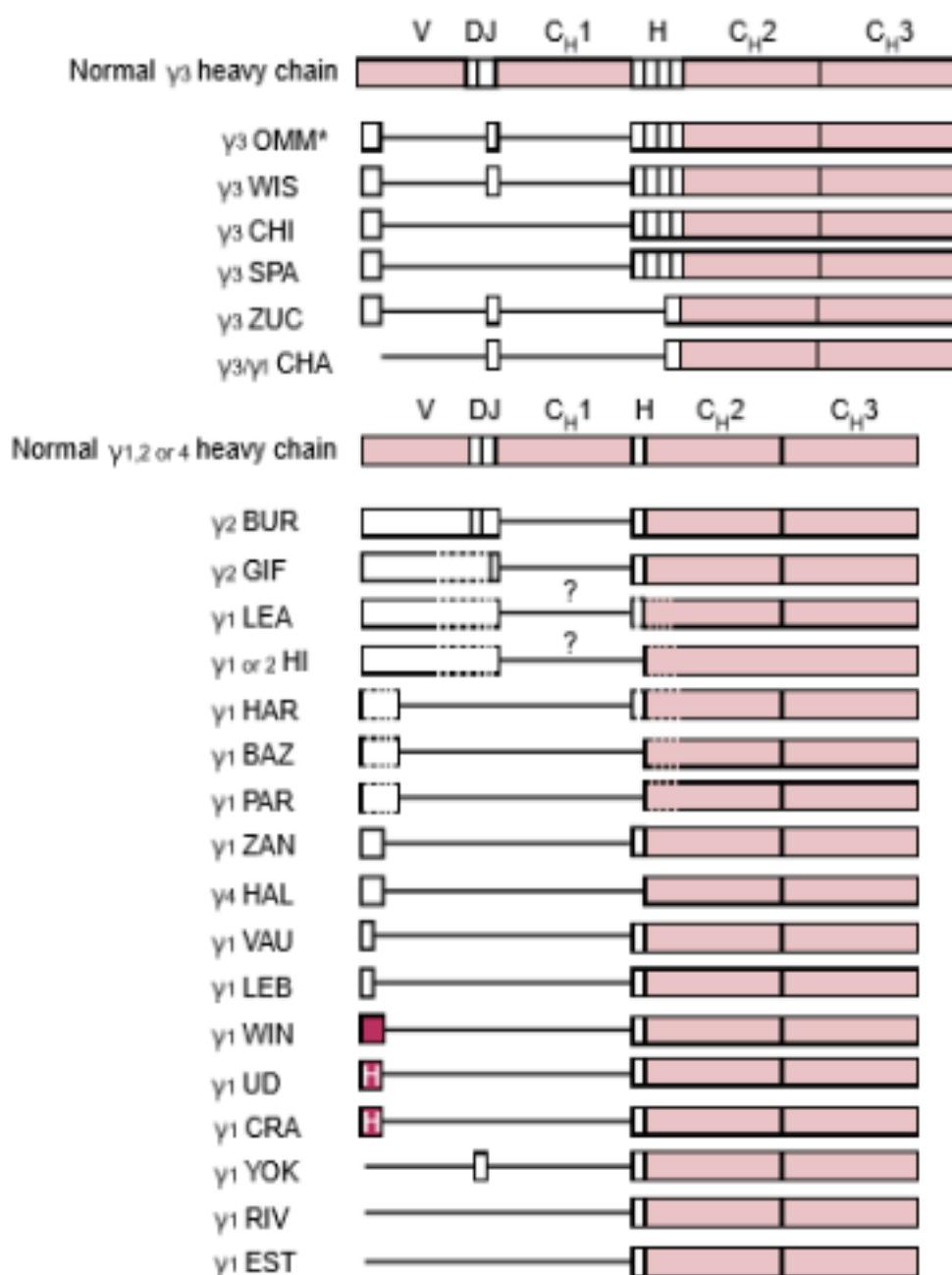
Ces lymphoproliférations, qu'elles soient médullaires ou ganglionnaires, au niveau histologique, se caractérisent par une prolifération lymphoplasmocytaire maligne pléomorphe. Au niveau osseux, des lésions lytiques, équivalentes à celles du myélome multiple, peuvent s'observer.

Les analyses biologiques retrouvent très souvent une anémie modérée, dont un certain nombre est à rapporter à une cause auto-immune (comme indiqué ci-dessus), une éosinophilie, une thrombocytopenie auto-immune ou en lien avec un hypersplénisme, enfin une hyperlymphocytose présente lors d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC). Au niveau du myélogramme, on peut retrouver une richesse en éléments lympho-plasmocytaires semblable aux observations retrouvées dans la macroglobulinémie de Waldenström. A un stade avancé une hyperuricémie semble fréquemment être retrouvée. L'électrophorèse des protéines sériques retrouve chez 70% des patients un pic avec une mobilité qui va de la région des α au γ en lien avec une polymérisation (plutôt en dimère) de cette protéine anormale, mais plus souvent dans la région des βglobulines [30] (β1 ou β2). Le reste des patients présente soit une hyperglobulinémie polyclonale dans la région des βglobulines, soit une hypogammaglobulinémie. Au niveau urinaire, on peut retrouver de petites quantités de protéines γ (chaîne lourde tronquée) en raison de son faible poids moléculaire et de sa

polymérisation en dimère plutôt qu'en polymère, sans chaînes légères libres (Bence Jones) [33]. Le diagnostic repose sur sa découverte par immunofixation/immunosélection du sérum ou des urines.

### 2.3.3. Caractéristiques de cette immunoglobuline G pathologique

Lors de la découverte d'une MCLγ, il n'est pas rare de constater, pour les IgG entières, une plus grande représentation de la sous classe des IgG3 (alors que normalement elle ne représente que  $\pm 7\%$  des IgG). En ce qui concerne l'Ig tronquée, c'est la sous classe IgG1 qui domine (pour 65% des cas), vient ensuite l'IgG3 (retrouvée chez 27% des patients), l'IgG4 (dans 5% des cas) et enfin l'IgG2 (3%) [31]. Au travers des différentes descriptions sur le sujet, il a été observé une plus grande association entre MCLγ et une autre gammapathie monoclonale (16%). Cela pourrait être une caractéristique plus souvent retrouvée avec les IgG, qu'elle soit entière (Kyle rapporte le cas de 57 gammapathies byclonales dont 89% soit 51 cas concerne au moins l'IgG [34]) ou non (Lebreton présente une patiente avec une gammapathie byclonale constituée de deux MCLγ ; de sous type IgG1 et IgG2 [35]). Au niveau structural, on retrouve une chaîne lourde y diminuée de moitié à trois quart, avec souvent un début de région variable normal mais plus ou moins rapidement interrompu par une délétion qui prend en compte le domaine CH1. La séquence normale commençant soit au niveau de la charnière soit directement au niveau du domaine CH2 (**Fig. 8** [12]).



**Fig.8 :** Structure of various deleted  $\gamma$  heavy chain disease (HCD) proteins compared with that of normal chains. \*Structure shown is a primary synthetic product synthesized by the HCD cells. Serum protein was modified after synthesis and did not contain any amino acids before the hinge. ■, unusual and heterogeneous amino acid sequences; □, unusual amino acid sequences; boxes, coding regions; lines, deletions; dashed lines, likely structures for which sequence data are missing; ?, probable missing domain based on molecular weight and partial protein structure analysis. V, variable region; D, diversity segment; J, joining region; H, hinge region;  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$ ,  $C_{H3}$ , constant regions of heavy chains. From Buxbaum JN and Alexander A (2001, Beutler E et al (eds) *Williams Hematology* 6th edn, pp 1327–1336; New York: McGraw-Hill)

(D'après : Heavy Chain Diseases)

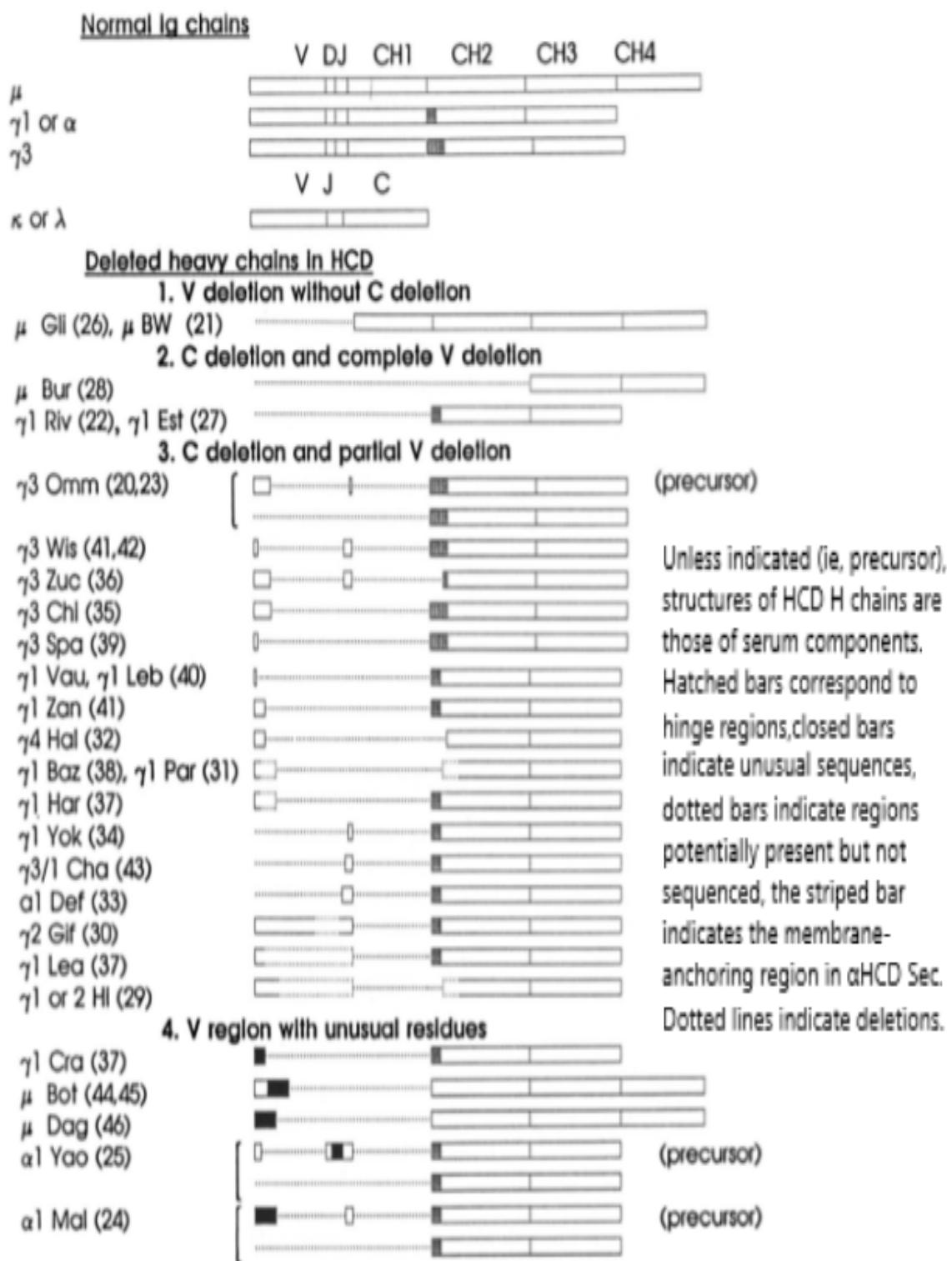
## **2.3.4. Évolution et traitement**

Du fait de l'hétérogénéité clinique retrouvée, il est difficile de standardiser un traitement et d'en prédire l'évolution. Certains patients demeureront asymptomatiques avec une gammapathie stable ou lentement évolutive, alors que d'autres présenteront une évolution rapidement progressive avec un fort risque d'y succomber, souvent au décours d'une infection bactérienne des voies respiratoires supérieures mettant en évidence une immunité humorale et cellulaire altérée. Devant une anomalie électrophorétique sans troubles apparents, on se rapproche du modèle de la gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) pour laquelle aucun traitement n'est indiqué. Si part ailleurs, le patient présente une maladie auto-immune (MAI), elle sera prise en compte spécifiquement. Pour les patients qui présentent une symptomatologie lymphoproliférative un traitement par polychimiothérapie sera proposé avec souvent une efficacité relative [36, 37] et s'il s'agit d'une forme localisée, un complément par chirurgie et/ou radiothérapie pourra être mis en place. Si la quantité de protéine anormale produite est associée à la gravité du processus malin, sa disparition, qui est recherchée après traitement n'est pas forcément associée à une rémission stable car on a pu constater des rechutes sans réapparition de la protéine anormale.

## **2.3.5. Discussion**

L'hétérogénéité dont font preuve les différentes descriptions de la MCLy est déconcertante. Elles ne permettent pas de poser les bases d'une pathologie uniciste; avec une clinique, une biologie, un traitement et une évolution à part entière.

Beaucoup d'ombres subsistent avec notamment sa pathogénèse qui reste inconnue. Néanmoins, on remarque qu'elle s'associe volontiers à une MAI, qui la précède de quelques années, avec en chef de file la polyarthrite rhumatoïde, ce qui pourrait aider à sa compréhension : en se demandant si cette protéine anormale peut induire une réponse autoimmune, ou si une MAI peut engendrer une MCLy [38, 39]. Devant l'hétérogénéité clinique et pathologique qui la caractérise, le fait que la MCLy soit associée à un lymphome apporte une aide à sa catégorisation aussi on est en droit de se demander si ce n'est pas à cause du lymphome qu'on a recherché cette anomalie ? Cela pourra expliquer que l'on ne retrouve que peu de cas dans la littérature depuis sa découverte (moins de 150 cas en 2012), car sans symptomatologie propre, la MCLy pourrait être plus présente mais si on ne la recherche pas spécifiquement elle peut passer inaperçue, d'autant plus que l'électrophorèse qu'elle présente peut être compatible avec un processus infectieux ou inflammatoire, comme retrouvé dans les MAI, puisque la mobilité de cette protéine anormale se rencontre dans la zone des  $\beta$ globulines. Par contre, le fait qu'elle se retrouve plus volontiers associée avec une atteinte bicalonale pourrait être une voie à explorer ! Au niveau structural, on retrouve les délétions analogues à celles observées pour la MCL $\alpha$  (**Fig. 9** [40]). Au travers de toutes ces réflexions, on peut se demander si la MCLy est une entité clinique distincte ou une variante clinique du lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) [41] !



**Fig.9 : Structure de diverses chaînes d'Ig anormales rapportées par rapport à celle des chaînes H et L normales.**

(D'après : Structurally Abnormal Immunoglobulins in Human Immunoproliferative Disorders)

## **2.4. Maladie des chaînes lourdes mu**

### **2.4.1. Généralités**

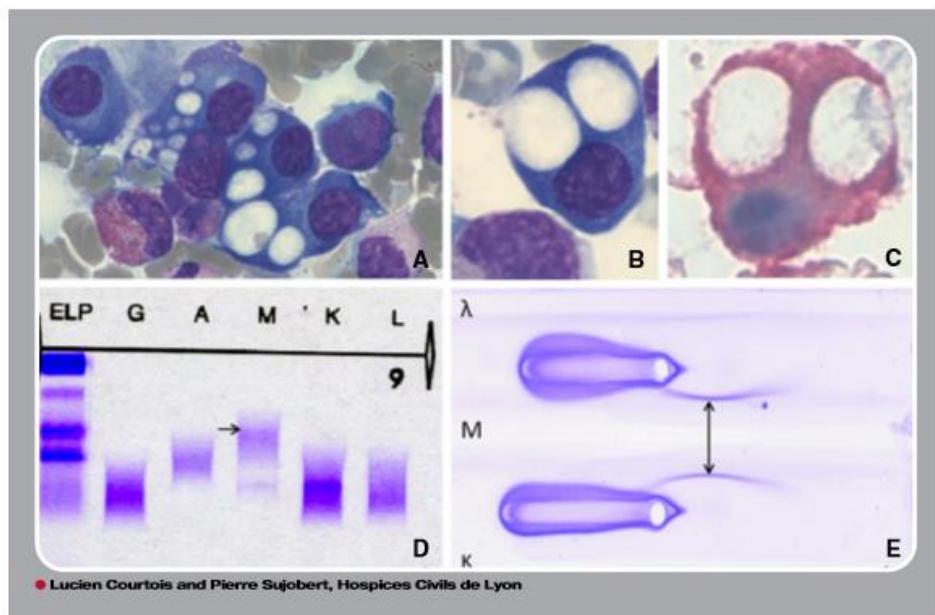
Elle a été découverte de façon concomitante par deux équipes aux Etats Unis en 1970, celle du Dr Ballard [42] du département d'hématologie et celle du Dr Forte [43], étudiant en hématologie, tous deux de New York. Les cas décrits concernaient des hommes entre cinquante et soixante ans, présentant des douleurs et raideurs articulaires. Depuis, on dénombre moins d'une cinquantaine de cas rapportés dans la littérature (en 2016) [44].

Bien qu'aucune cause n'ait pu être mise en évidence à ce jour, les cas analysés sont en majorité des hommes d'âge médian entre la 5<sup>e</sup> et la 6<sup>e</sup> décennie (de 15 à 80 ans), issus surtout des pays développés : Etats-Unis, Europe occidentale, Scandinavie, Japon...

### **2.4.2. Caractéristiques clinico-pathologiques**

Les cas rapportés présentaient une association avec d'autres anomalies, avec notamment une lymphoprolifération de type LLC, retrouvée chez un tiers des sujets. Afin de mettre en évidence ou non une association entre LLC et MCLμ, 150 patients atteints de LLC ont été repris pour rechercher une éventuelle anomalie de la chaîne lourde mu : au final, un cas a été retrouvé parmi cette cohorte, permettant ainsi d'estimer une incidence à moins de 1% dans cette population [45]. Les autres associations mises en avant concernaient d'autres hémopathies : MGUS [46], myélome multiple (MM), amylose [47], syndrome myélodysplasique, lymphome diffus à grande cellules B, mais également non hématologique;

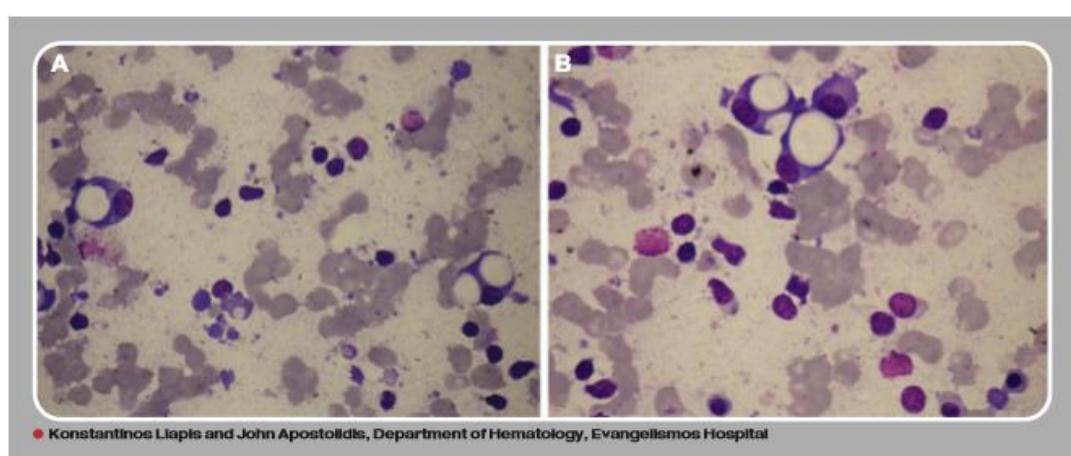
cirrhose hépatique, LES... La clinique de ces cas était en lien avec, la maladie associée : il a été constaté de façon quasi constante une splénomégalie, dans 75% des cas une hépatomégalie, des adénopathies périphériques et des lésions lytiques osseuses dans 40%. Au niveau biologique, on retrouve communément une anémie peu régénérative, en rapport avec l'infiltration de la moelle osseuse qui peut s'accompagner d'une thrombopénie (d'origine splénique ?) et d'une hyperlymphocytose notamment dans les cas associées à la LLC. La réalisation d'un myélogramme pourra mettre en évidence une infiltration lymphoplasmocytaire avec des plasmocytes qui vont montrer des caractéristiques particulières ; ils vont présenter des vacuoles dans leur cytoplasme (**fig. 10** [48].et **fig. 11** [49]). L'étude de ces plasmocytes vacuolisés avec des marqueurs associés à des antisérum a permis de souligner le fait qu'il s'agissait d'un seul clone cellulaire impliqué (contenant, paradoxalement, à la fois la chaîne lourde  $\mu$  avec une chaîne légère  $\kappa$  dans cet exemple) et la microscopie électronique a révélé les interactions avec les organites cellulaires proches, notamment l'appareil de Golgi, afin de mieux appréhender la physiologie de ce trouble [50]. Néanmoins cela n'a pas pu expliquer l'échec d'assemblage de ces chaînes polypeptidiques.



**Fig.10 : Caractéristiques morphologiques de la maladie de la chaîne lourde  $\mu$ .**

**A** 64-year-old patient presented with lymph node swelling and altered performance status. A diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL; activated B-cell subtype) was made on histological examination of a lymph node biopsy. Examination of bone marrow smears showed no involvement by DLBCL, but around 8% of abnormal plasma cells with characteristic intracytoplasmic vacuoles (panels A-B; May-Grünwald Giemsa stain, original magnifications  $\times 60$  [panel A] and  $\times 100$  [panel B]) and  $\kappa$ -light-chain expression as assessed by immunocytochemistry (panel C; alkaline phosphatase anti-alkaline phosphatase technique; original magnification  $\times 100$ ) and immunophenotyping. As these atypical features have already been described in  $\mu$ -heavy-chain disease ( $\mu$ -HCD), we performed an electrophoresis and an immunofixation of the serum proteins, which revealed a monoclonal  $\mu$ -heavy chain without associated light chain (panel D arrow; acid violet stain). Immunoselection confirmed a  $\mu$ -HCD (panel E; acid violet stain) because precipitin arcs were only seen with the anti- $\mu$  antiserum (panel E arrow).

Heavy-chain diseases are defined by the presence of a monoclonal heavy chain ( $\alpha$ ,  $\gamma$ , or  $\mu$ ) without associated light chain. In this case, the light chain seems to be produced (panel C), but failed to assemble to the heavy chain. The atypical features of plasma cells observed in this case are characteristic of  $\mu$ -HCD, but the mechanism explaining the vacuolization of plasma cells in this context is not explained.



**Fig.11 : Des plasmocytes vides dans la MCL $\mu$ .**

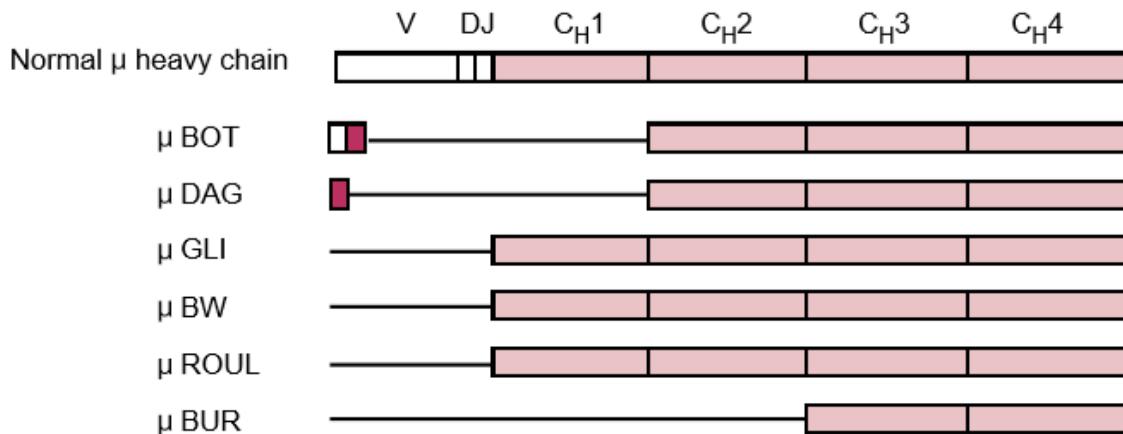
**A** 70-year-old woman presented with a 4-month history of severe back pain, generalized weakness, and 12-kg weight loss. A spine MRI revealed multiple lytic lesions and collapses of T5 and T7. She had mid-thoracic tenderness and hepatosplenomegaly, but no lymphadenopathy. Hemoglobin was 10.2 g/dL, leukocytes  $50.3 \times 10^9/L$  (88% lymphocytes), and platelets  $130 \times 10^9/L$ . Peripheral smear showed many smudge-cells with an immunophenotype consistent with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Serum protein electrophoresis was unremarkable. A bone marrow examination showed marked infiltration with lymphocytes, and increased numbers of plasma cells (18%). Many plasma cells contained 1 to 3 large, clear, PAS-negative cytoplasmic vacuoles (see figure panels). These clinical and morphologic findings raised the suspicion of  $\mu$ -heavy-chain disease ( $\mu$ -HCD). Serum immunofixation revealed an M-band typed as IgM without corresponding light chain, thus confirming the diagnosis. A 24-hour urine collection contained 2.84 g of protein consisting of free  $\kappa$ -light chains. The patient received chemotherapy and local radiotherapy with substantial improvement.

$\mu$ -HCD is a rare B-cell neoplasm resembling CLL, but differing clinically by lytic bone lesions, hepatosplenomegaly, and the absence of lymphadenopathy. This heavy-chain disorder is characterized by synthesis of monoclonal  $\mu$ -chain fragments lacking VH region and in part CH1, with an inability to bind light-chain. Associated light-chain proteinuria and skeletal involvement may occur. The absence of M-component on routine electrophoresis may preclude recognition of the disorder. The morphologic clues in this case were the plasma cells with striking vacuoles.

## 2.4.3. Caractéristiques de cette immunoglobuline M pathologique

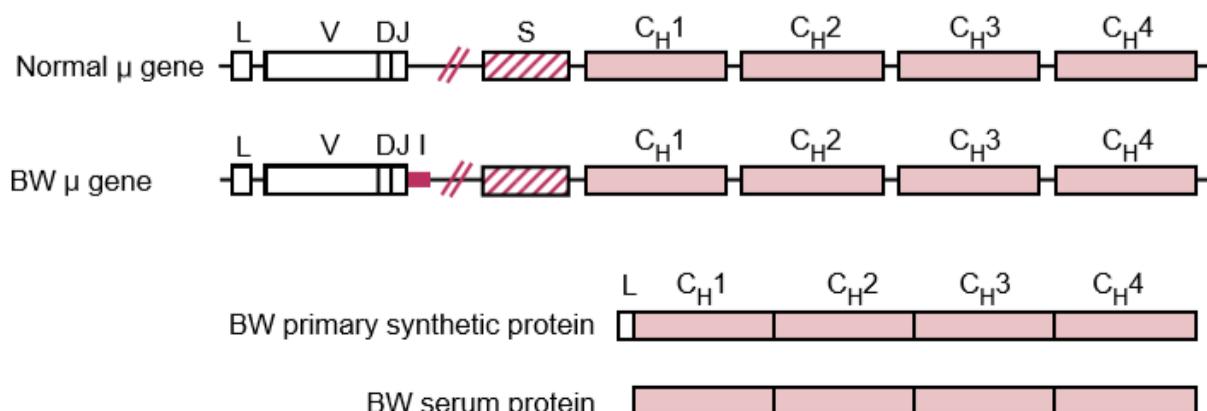
Sa recherche par électrophorèse des protéines sérique ne permet pas souvent de la mettre en évidence, car elle demeure non détectable dans 75% des cas, sans doute du fait d'une faible production d'Ig par les cellules monoclonales ; dans ces cas-là, on pourra identifier une hypogammaglobulinémie (en relation avec une diminution des IgG). Pour les 25% de cas avec anomalie de l'électrophorèse, on retrouve soit une bande élargie de mobilité  $\alpha_2$ , soit un pic, témoin d'une concentration parfois importante (jusqu'à 38 g/L [51] chez une femme de 63 ans, de mobilité dans les  $\beta$ globulines). Dix pour cent de cas rapportés avait une double gammapathie, composée d'un clone sécrétant une Ig intacte et celui de la chaîne lourde mu tronquée. Cette chaîne lourde mu anormale ne semble que rarement se retrouver dans les urines, vraisemblablement à cause de sa polymérisation et par le fait qu'on ne dénombre qu'un très faible nombre de cas avec une insuffisance rénale (pas plus de 3 cas décrits). Par contre, contrairement aux deux autres MCL,  $\gamma$  et  $\alpha$ , ici la chaîne légère monoclonale semble être produite et excrétée puisqu'on la retrouve dans les urines sous forme de protéinurie de Bence Jones (BJ), très souvent de type  $\kappa$ , chez environ deux tiers des patients rapportés [52]. On a pu faire ressortir, dans 12% des cas, des chaînes légères d'immunoglobulines ayant la capacité de produire des dépôts amyloïdes, cette incidence semblant similaire à celle observée au cours des atteintes du MM. Les anomalies structurelles retrouvées dans la MCL $\mu$  concernent des délétions intéressant les régions variables et contrairement aux autres classes de MCL, certains cas avaient conservé une région constante CH1 (**Fig. 12** [12]). Des données génétiques du gène codant pour la protéine mu (**Fig. 13** [12]), ont permis de constater des anomalies au niveau de la région VDJ, ce qui entraînerait une perte de quelques

aa au niveau du premier domaine constant (CH1) [53]. Cette perte de seulement cinq aa est suffisante pour empêcher l'assemblage des chaînes légères sur la chaîne lourde mu.



**Fig.12 : Suppressions de diverses protéines dans la MCL $\mu$  par rapport à celle des chaînes normales.**

■, unusual amino acid sequences; boxes, coding regions; lines, deletions. V, variable region; D, diversity segment; J, joining region; C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2, C<sub>H</sub>3, C<sub>H</sub>4, constant regions of heavy chains. From Buxbaum JN and Alexander A (2001, Beutler E et al (eds) *Williams Hematology* 6th edn, pp 1327–1336; New York: McGraw-Hill).



**Fig.13 : Structure d'un gène codant pour une protéine de la MCL $\mu$  par rapport à celle du gène  $\mu$  normal.**

Boxes, coding regions; ■■■■■, switch region; ■■■■■, inserted non-coding sequence. L, leader region; V, variable region; D, diversity segment; J, joining region; S, switch region; C<sub>H</sub>1, C<sub>H</sub>2, C<sub>H</sub>3, C<sub>H</sub>4, constant regions of heavy chains; I, inserted sequence. From Buxbaum JN and Alexander A (2001, Beutler E et al (eds) *Williams Hematology* 6th edn, pp 1327–1336; New York: McGraw-Hill).

## **2.4.4. Évolution et traitement**

Du fait de la rareté de cas, aucune stratification clinique n'a été entreprise et bien souvent c'est le syndrome d'accompagnement (lymphoprolifératif ou autre) qui va permettre de classer le patient afin d'élaborer un traitement. De ce fait, seuls les troubles agressifs seront traités par chimiothérapie de type cyclophosphamide, hydroxyadriamycine, oncovin, prednisone (CHOP), ou cyclophosphamide, vincristine et prednisone (CVP). La fludarabine a été utilisée dans deux cas pour lesquels ont été observées une réponse apparente et une réponse partielle [54]. Cela a permis pour certains auteurs de rapporter une survie variant de 1 mois à 11 ans [46], avec des cas de guérison. En regard de cela, cette médiane de survie de 2 ans est à prendre sous réserve. Vraisemblablement sous-estimée lorsque l'on regarde les différents cas rapportés, la découverte de ce trouble est souvent faite plusieurs années après un tableau compatible avec une MCL $\mu$ .

## **2.4.5. Discussion**

De découverte plus récente, la MCL $\mu$  demeure difficile à identifier notamment au niveau électrophorétique et son diagnostic demande de déployer un arsenal biologique spécifique (électrophorèse bi dimensionnelle, électrophorèse capillaire...), ce qui peut induire un biais de recrutement des cas rapportés souvent par des pays bénéficiant d'une technologie à la pointe (Etats-Unis, Europe occidentale, Scandinavie, Japon...). Bien que cette anomalie ne déroge pas à la règle des MCL, l'immunofixation/immunosélection permet son diagnostic. Mais devant le peu de cas rapportés, on peut se demander si c'est actuellement une investigation qui est réalisée face aux contraintes humaines (plus de manipulations par des techniciens), logistiques (matériels et réactifs adaptés), financières ou techniques (accréditation) ?

Pourtant, elle semble présenter des caractéristiques propres et si souvent une association avec une hémopathie est retrouvée, ce qui limite les spécialités, elle ne présente pas alors tous les critères de l'hémopathie en question : exemple si cette hémopathie est une LLC, dans ce cas l'atteinte ganglionnaire périphérique sera moins marquée, des lésions lytiques osseuses peuvent être observées et très souvent il n'y aura pas de marquage CD5+ des lymphocytes clonaux. Au niveau histologique (myélogramme) la présence de plasmocytes vacuolés peut attirer l'attention. Enfin, la présence d'une protéinurie de BJ sans atteinte rénale (manifeste) est bien un signe distinctif qui, s'il est connu, peut la faire suspecter. Cela permettrait une meilleure prise en charge bien qu'il semble déjà faire ressortir un meilleur pronostic avec une MCLμ.

## 2.5. Tableau synthétique

**Tableau I : Caractéristiques des maladies de la chaîne lourde issues de la littérature.**

	MCL $\alpha$	MCL $\gamma$	MCL $\mu$	MCL $\delta$
<b>Première description</b>	1968	1964	1970	1980
<b>Nb de publications</b>	400	130	50	1
<b>Age au diagnostic</b>	Jeunes adultes < 30 ans	Adultes âgés 65 – 70 ans	Adultes âgés 50 – 60 ans	Adulte âgé 70 ans
<b>Population concernée</b>	Pourtour Méditerranéen et Moyen-Orient	Sans particularité	Sans particularité	Finlande
<b>Sexe ratio</b>	$\delta = \varphi$	$\varphi > \delta$	$\delta > \varphi$	$\delta$
<b>Clinique</b>	Syndrome de malabsorption d'origine grêlique.	61% : $\lambda\phi$ disséminée,  25% : $\lambda\phi$ localisée,  14% sans $\lambda\phi$ apparente.	1/3 LLC, Splénomégalie, 75% hépatomégalie, 40% ADP et/ou lésions ostéolytiques.	MM.
<b>Particularité(s)</b>	MEE dans le suc intestinal, Classification histologique.	Troubles auto- immuns (chez 1/3 cas), Possible gammopathie byclonale.	Plasmocytes vacuolés dans la MO.	Dépôts d'IgD sous endothéliaux de la Mb basale des glomérules.
<b>Protéine monoclonalement anormale</b>	IgA1	IgG1 (65%) > IgG3 (27%) > IgG4 (5%) > IgG2 (3%)	IgM	IgD
<b>Profil électrophorétique</b>	N dans 50%, Mob de $\alpha 2$ aux $\beta$ globulines.	Pic dans 70%, Mob dans les $\beta$ globulines.	N dans 75%, Mob de $\alpha 2$ aux $\beta$ globulines.	Mob de $\beta 2$ aux $\gamma$ globulines.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Rare	Possible	Très rare	Non
<b>Bence Jones</b>	Non	Non	Oui	Non
<b>Analyse Biomoléculaires</b>	Del VH et CH1	Del fin VH et CH1	Del VDJ	NR
<b>Traitements</b>	ATB, Polychimiothérapie.	Polychimiothérapie.	Polychimiothérapie	

ADP = Adénopathies, ATB = Antibiotiques, Del = Déletion, LLC = Leucémie Lymphoïde Chronique, Mb = Membrane basale, MEE = Mise En Évidence, MM = Myélome Multiple, MO = Moelle Osseuse, Mob = Mobilité, N = Normal, Nb = Nombre, NR = Non Renseigné, SP = Sans Particularité,  $\lambda\phi$  = Lymphoproliferation.

### **3. Description de la cohorte angevine (inscrite au registre CNIL n°2017-009 [annexe I])**

Après cette revue de la littérature sur la MCL, voici une étude descriptive d'une cohorte monocentrique, constituée rétrospectivement. Celle-ci a été établie à partir des cas diagnostiqués par le laboratoire d'immunologie et d'allergologie du CHU d'Angers dont le recrutement s'est effectué sur la base des données des analyses réalisées, couvrant une période de 12 ans, entre le 01 septembre 2004 et le 26 janvier 2017. Les données biologiques et cliniques ont été recueillies à l'aide des logiciels GLIMS (système informatique du laboratoire), Crossway (logiciel de prescription connectée) et Cyberlab (interface biologistes/cliniciens). Cela a permis de recenser 9 cas de MCL dont voici la description. Il est à noter qu'aucun de ces patients ou patientes n'était identifié par le système d'encodage de la classification internationale des maladies (CIM), pour la même période, à savoir C88 1 (pour la MCL $\alpha$ ) et C88 2 (pour les deux autres MCL :  $\gamma$  et  $\mu$ ).

### **3.1. Patients angevins présentant une maladie des chaînes lourdes alpha (cas A, B et C)**

#### **3.1.1. Cas A**

Il s'agit d'un homme né en 1937, originaire de la région d'Angers, ancien peintre puis vernisseur et plastiqueur, suivi en pneumologie pour broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) post-astmatique depuis l'âge de 51 ans. Il a comme antécédent une hypertension artérielle (HTA) depuis 1975, un diabète de type 2 depuis 1985, insulino-requérant en 1992, un asthme en 1990 et deux coliques néphrétiques en 1998. Il a un poids stable à 77 kg sans troubles digestifs renseignés. Son suivi pour asthme est jalonné d'exacerbations, lui valant de nombreuses hospitalisations (huit décompensations pour BPCO en 2005). Au décours de l'une d'elles, en juin 2005, un bilan d'immuno-allergologie est demandé devant l'hypothèse d'une allergie au bois exotique mis en avant devant des travaux de marqueterie qu'il réalise dans un petit cabanon au fond de son jardin depuis qu'il est à la retraite. Dans le même temps, il présente une insuffisance rénale dont l'exploration va retrouver à l'immunoélectrophorèse « un très discret pic en position bêta » que l'immunosélection identifiera comme une MCLa. Cette découverte restera inexplorée ni mentionnée dans les différents courriers de suivi de ce patient jusqu'en mai 2009 où lors d'une nouvelle hospitalisation pour décompensation de BPCO, avec cette fois-ci, une élévation des enzymes cardiaques, il va présenter une « insuffisance rénale sur une déshydratation associée à une insuffisance surrénalienne aiguë », quelques jours après. Il sera hospitalisé en néphrologie, ce qui permettra de refaire le point sur cette MCLa. L'électrophorèse retrouve une hypoalbuminémie à 32,8 g/L (valeurs de références : 40,2 à 47,6 g/L), l'immunofixation est « comparativement identique à l'antériorité de 2005 », la

créatinine est à 421 µmol/L (44 à 120 µmol/L), une anémie à 10,8 g/dL à l'hémogramme avec des leucocytes à 19,34 giga/L, des polynucléaires neutrophiles (PN) à 15,28 giga/L avec une protéine C réactive (CRP) à 30,8 mg/L. La protéinurie est < 0,1 (0,09 G/L), en faveur d'un profil glomérulaire au tracé électrophorétique et l'immunofixation ne met pas en évidence de pic ni de déséquilibre en chaînes légères. Un avis est demandé auprès des immunologistes face à cette MCLa biologique, sans qu'il existe de critères cliniques à type de troubles digestifs et auprès des hématologistes afin de connaître la conduite à tenir pour ce patient. Avec tous ces éléments, la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'hématologie émettra un doute entre une MCLa ou une MGUS à IgA, devant l'absence de signes cliniques et symptomatologiques et proposera une surveillance à 6 mois avec réalisation de biopsies au cours d'une fibroscopie œsogastroduodénale pour explorer cette anémie. Malheureusement, les biopsies ne pourront être réalisées car la fibroscopie a eu lieu la veille de la réunion de la RCP d'hématologie (donc n'ayant pas pu être prise en compte) ainsi que le bilan de surveillance. Le patient décède en janvier 2010 sans plus d'exploration (**Tableau II**).

**Tableau II : Comparatif MCLa issue de la littérature avec la description du cas A.**

	<b>MCLa</b>	<b>Cas A</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Jeunes adultes (< 30 ans)	68 ans
<b>Population concernée</b>	Pourtour Méditerranéen et Moyen-Orient	Région Angevine
<b>Sexe ratio</b>	♂ = ♀	♂
<b>Clinique</b>	Syndrome de malabsorption d'origine grêlique.	BPCO post asthme et tabac.

<b>Particularité(s)</b>	MEE dans le suc intestinal, Classification histologique.	Non recherché, Non recherché.
<b>Profil électrophorétique</b>	N dans 50%,	Hypoalbuminémie,
<b>Immunofixation</b>	Mob de $\alpha_2$ aux $\beta$ globulines.	Discret pic en bêta.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Rare	Non
<b>Bence Jones</b>	Non	Non
<b>Traitements</b>	ATB, Polychimiothérapie.	Non PEC
ATB = Antibiotiques, BPCO = Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, MEE = Mise En Évidence, Mob = Mobilité, N = Normal, PEC= Pris En Charge.		

### 3.1.2. Cas B

Il s'agit d'un homme, né en 1941 et vivant dans les Deux-Sèvres, ayant comme antécédents une tumeur testiculaire droite en 1991, traitée chirurgicalement et par radiothérapie, non évolutive, une chirurgie en 1996 de la cloison nasale et une en 2001 pour hernie discale (L4-L5), une HTA et une arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (AC/FA) sur une cardiopathie hypertrophique. Cet ancien soudeur métal présente des lésions buccales, évoluant depuis environ un an, dont l'exploration en 2014, met en évidence une « papillomatose orale floride ». Les divers examens effectués vont retrouver une lymphopénie (0,39 giga/L) qui, a priori, serait connue du patient depuis plus de 10 ans mais jamais investiguée. L'immunophénotypage lymphocytaire réalisé révèle une lymphopénie T, portant sur la population CD4+, ainsi qu'une lymphopénie B, avec une absence de population

lymphoïde anormale. Au niveau clinique, il ne présente pas d'adénopathies périphériques (ADP) palpables ni d'hépatosplénomégalie, il pèse 96 kg pour 1m79 et aucun trouble digestif n'est mentionné dans les divers comptes rendus. Pour compléter le bilan, un TEP scan est demandé qui retrouve deux foyers hypermétaboliques : un ganglionnaire axillaire gauche et un au niveau de la moitié antérieure du corps vertébral de D10. Une cytoponction axillaire gauche permet, après relecture, de diagnostiquer un plasmocytome IgA lambda. La biopsie ostéo médullaire (BOM) et l'électrophorèse des protéines sériques ne révèleront rien de plus. Cependant, l'immunoélectrophorèse trouve un « pic modeste en bêta », identifié comme IgA λ et un « second pic de moindre importance en position bêta également » révélé comme une MCLa. A l'hémogramme, l'hémoglobine est à 13,4 g/dL, les leucocytes sont à 5,43 giga/L avec toujours cette lymphopénie à 0,27 giga/L. Son dossier sera présenté en RCP d'onco-hématologie en mars 2015, qui proposera une surveillance clinique et biologique pour cette plasmocytose à IgA lambda stable. Les dernières nouvelles de ce patient datent de décembre 2017 avec un état clinique inchangé (**Tableau III**).

**Tableau III : Comparatif MCLa issue de la littérature avec la description du cas B.**

	<b>MCLa</b>	<b>Cas B</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Jeunes adultes (< 30 ans)	73 ans
<b>Population concernée</b>	Pourtour Méditerranéen et Moyen-Orient	Région Angevine
<b>Sexe ratio</b>	♂ = ♀	♂
<b>Clinique</b>	Syndrome de malabsorption d'origine grêlique.	Papillomatose orale Floride

<b>Particularité(s)</b>	MEE dans le suc intestinal, Classification histologique.	Non recherché, Lymphopénie, Non recherché.
<b>Profil électrophorétique</b>	N dans 50%,	Sans particularité,
<b>Immunofixation</b>	Mob de α2 aux βglobulines.	Discret pic en bêta.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Rare	Non
<b>Bence Jones</b>	Non	Non
<b>Traitemen</b> t	ATB, Polychimiothérapie.	Non PEC
ATB = Antibiotiques, MEE = Mise En Évidence, Mob = Mobilité, N = Normal, PEC= Pris En Charge.		

### 3.1.3. Cas C

Il s'agit d'un ancien agriculteur de la région de Saumur né en 1930. Cet homme est suivi en néphrologie, en mars 2012, pour insuffisance rénale chronique (IRC) avancée, compliquée d'un syndrome glomérulaire avec comme antécédent une HTA depuis l'âge de 60 ans (1990), un hydrocèle avec un kyste de la tête de l'épididyme, opéré en 2007, une crise de goutte en 2001 sur un terrain polyvasculaire. Le terrain polyvasculaire va être au premier plan, entraînant en 2006 un accident ischémique transitoire (AIT) d'environ deux heures, secondaire à une sténose serrée carotidienne interne gauche, nécessitant une endartériectomie et une artériopathie obstructive des membres inférieurs (AOMI) en 2013 pour laquelle est réalisée une angioplastie fémoro-poplitée droite, provoquant l'évolution terminale de cette néphropathie. Ainsi en février 2015, il est pris en charge par le centre

d'écho dialyse d'Angers, sans possibilité de transplantation rénale vu son âge et ses comorbidités. Le bilan réalisé avant sa première hémodialyse retrouve « une diminution importante des gammaglobulines à 3,4 g/L (8,0 à 13,5 g/L) avec absence d'anomalie clonale décelable dans cette zone » à l'électrophorèse, l'immunoélectrophorèse quant à elle, trouve « un pic très discret en position bêta » que l'immunosélection identifie comme une MCLa. La créatinine est à 495 µmol/L, une albuminémie à 30,3 g/L, avec une parathormone à 159 pg/mL (valeurs de références : 5,50 à 38,4 pg/mL) et à l'hémogramme, une anémie à 11,9 g/dL avec une lymphopénie à 0,90 giga/L. Devant la découverte de cette anomalie immunoglobulinique, un avis hématologique est demandé vu le contexte : « patient âgé de 84 ans, artéritique sévère avec néphropathie à composante vasculaire ». Il est décidé de ne pas poursuivre les investigations immuno-hématologiques, ni d'instaurer un éventuel traitement immunosuppresseur, devant cet excès de chaînes lourdes sans caractéristiques pour une réelle maladie. Il ne bénéficiera donc que des dialyses pour cette IRC préterminale. Son poids est de 72kg pour une taille de 1,66m et il n'est pas rapporté un quelconque trouble alimentaire ni un syndrome de malabsorption, au contraire, il est noté qu'il « a un bon appétit avec un transit normal ». Tout au long de cette prise en charge, les bilans rapporteront une anémie, qui sera investiguée par fibroscopie pour laquelle on retrouve : « une gastrite érosive fundique un peu superficielle associée à une hernie hiatale » avec cette lymphopénie, plus marquée au décours d'un épisode infectieux. Son poids restera « sans évolution notable (stable au cours des douze derniers mois de l'année 2017), à 71 ± 1 kg, avec un index de masse corporelle à 26,37 kg/m<sup>2</sup> ». Le patient décèdera en janvier 2018 (**Tableau IV**).

**Tableau IV : Comparatif MCLa issue de la littérature avec la description du cas C**

	<b>MCLa</b>	<b>Cas C</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Jeunes adultes (< 30 ans)	85 ans
<b>Population concernée</b>	Pourtour Méditerranéen et Moyen-Orient	Région Pays de la Loire
<b>Sexe ratio</b>	♂ = ♀	♂
<b>Clinique</b>	Syndrome de malabsorption d'origine grêlique.	IRC sur terrain polyvasculaire.
<b>Particularité(s)</b>	MEE dans le suc intestinal,  Classification histologique.	Non recherché,  Lymphopénie,  Non recherché.
<b>Profil électrophorétique</b>	N dans 50%,  Mob de α2 aux βglobulines.	Hypogammaglobulinémie,  Pic discret en bêta.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Rare	Non recherché
<b>Bence Jones</b>	Non	Non recherché
<b>Traitemen</b> t	ATB,  Polychimiothérapie.	Non PEC
ATB = Antibiotiques, IRC = Insuffisance Rénale Chronique, MEE = Mise En Évidence, Mob = Mobilité, N = Normal, PEC= Pris En Charge.		

### 3.1.4. Synthèse

**Tableau V : Récapitulatif des cas angevins pour la MCLa.**

	MCLa	Cas A	Cas B	Cas C
<b>Age au diagnostic</b>	Jeunes adultes < 30 ans	68 ans	73 ans	85 ans
<b>Population concernée</b>	Pourtour Méditerranéen et Moyen-Orient	Région Angevine	Région Angevine	Région Pays de la Loire
<b>Sexe ratio</b>	♂ = ♀	♂	♂	♂
<b>Clinique</b>	Syndrome de malabsorption d'origine grêlique.	BPCO post asthme et tabac.	Papillomatose orale Floride.	IRC sur terrain polyvasculaire.
<b>Particularité(s)</b>	MEE dans le suc intestinal,  Classification histologique.	Non recherché,  Non recherché.	Non recherché,  Lymphopénie,  Non recherché.	Non recherché,  Lymphopénie,  Non recherché.
<b>Profil électrophorétique</b>	N dans 50%,  Mob de α2 aux βglobulines.	hypoalbuminémie,  Discret pic en bêta.	Normal,  Discret pic en bêta.	hyoglobulinémie,  Pic discret en bêta.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Rare	Non	Non	Non recherché
<b>Bence Jones</b>	Non	Non	Non	Non recherché
<b>Traitemen</b> t	ATB, Polychimiothérapie.	Non PEC	Non PEC	Non PEC
ATB = Antibiotiques, BPCO = Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, hyoglobulinémie = Hypogammaglobulinémie, IRC = Insuffisance Rénale Chronique, MEE = Mise En Évidence, Mob = Mobilité, N = Normal, PEC= Pris En Charge.				

## **3.2. Patients angevins présentant une maladie des chaînes lourdes gamma (cas N° 1 à 6)**

### **3.2.1. Cas N°1**

Il s'agit d'une femme née en 1938, ancienne professeur de piano et vivant dans la région d'Angers. Dans ses antécédents, on retrouve un cancer du sein en 1967, un syndrome de Gougerot Sjögren (traité par hydroxychloroquine sulfate et prednisone), une thyroïdite d'Hashimoto (traitée par lévothyroxine sodique) et une hysterectomie totale pour un fibrome. Au cours de l'été 2009 sont découvertes deux adénopathies, axillaire gauche et occipitale, qui, après biopsie, vont révéler un lymphome non hodgkinien de haut grade de malignité à grandes cellules B de stade III (devant l'atteinte ganglionnaire sus et sous-diaphragmatique) en fin 2009. Le bilan biologique est sans particularité (pas d'anémie) hormis une lymphopénie à 0,52 giga/L. L'électrophorèse des protéines sériques sera interprétée comme un « profil d'aspect normal » alors qu'à l'immunoélectrophorèse, on retrouvera « un pic de modeste importance en bêta » identifié comme MCLy sans protéinurie. Elle bénéficiera de 8 cures de R-CHOP (dernière en juin 2010) qui la mettra en rémission complète jusqu'à la fin de son suivi sur Angers en juin 2016. Son suivi hématologique ne montre rien de particulier, avec même une normalisation de cette lymphopénie. En 2013, elle sera opérée d'une coxarthrose gauche avec pose d'une prothèse totale de hanche gauche, mais son suivi se concentrera surtout sur son état cardiaque, avec en 2013, un infarctus du myocarde (IDM) et en mai 2015 une tachycardie jonctionnelle pour laquelle on devra en réaliser l'ablation par radiofréquence en mars 2016. Elle quitte la région d'Angers, en juin 2016, pour

aller à Cherbourg afin de se rapprocher de sa famille devant une démence débutante (**Tableau VI**).

**Tableau VI : Comparatif MCLy issue de la littérature avec la description du cas N°1.**

	<b>MCLy</b>	<b>CAS N°1</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Adultes âgés : 65 – 70 ans	71 ans
<b>Sexe ratio</b>	♀ > ♂	♀
<b>Clinique</b>	61% : $\lambda\phi$ disséminée, 25% : $\lambda\phi$ localisée, 14% sans $\lambda\phi$ apparente.	LNH de haut grade de malignité à grandes cellules B de stade III.
<b>Particularité(s)</b>	Troubles auto-immuns (chez 1/3 cas),  Possible gammopathie byclonale.	Syndrome Gougerot Sjögren, Thyroïdite d'Hashimoto,  Lymphopénie,  Non.
<b>Profil électrophorétique</b>	Pic dans 70%,  Mob dans les $\beta$ globulines.	Profil d'aspect normal,  Pic modeste en bêta.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Possible	Présente
<b>Bence Jones</b>	Non	Non
<b>Traitemen</b> t	Polychimiothérapie.	Polychimiothérapie (R-CHOP).
$\lambda\phi$ = Lymphoproliferation, LNH = Lymphome Non Hodgkinien, Mob = Mobilité, R-CHOP = Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone.		

### 3.2.2. Cas N°2

Il s'agit d'une ancienne secrétaire, née en 1926 dans la Sarthe, vivant en foyer logement, qui se découvre à l'âge de 89 ans une masse inguinale droite. Cette dame a comme antécédent une HTA, une hysterectomie ancienne, une dégénérescence maculaire liée à l'âge lui entraînant une gêne visuelle mais elle demeure autonome pour les actes de la vie quotidienne même si elle marche avec une canne et présente un tableau d'artériopathie avec des sténoses carotidiennes bilatérales (40%), une sténose serrée (>90%) sous clavière gauche et une AOMI. La biopsie de cette adénopathie inguinale droite révèle un lymphome non hodgkinien B diffus à grandes cellules de localisation unique confirmée au TEP scan. A cette occasion, en août 2015, la biologie retrouve à l'électrophorèse une « hypoalbuminémie modérée » alors que l'immunologie retrouve « un pic important en  $\alpha_2$  » (mais avec une base étendue) correspondant lors de l'immunosélection à une MCLγ. Les urines, avec une protéinurie entre 0,2 et 0,4 g/l, montreront « un pic important en  $\alpha_2$  avec surtout la présence de molécules entières et/ou dégradées de l'immunoglobuline monoclonale présente dans le sérum ». La biochimie retrouve une  $\beta_2$ microglobuline à 3,72 mg/L (valeurs de références : 0,97 à 2,64 mg/L) mais rien de particulier à la numération formule sanguine (NFS). Elle bénéficiera de 3 cycles de R-COP, suivis d'une radiothérapie locale, ce qui permettra d'obtenir une rémission complète (**Tableau VII**) encore un an après (août 2016).

**Tableau VII : Comparatif MCLy issue de la littérature avec la description du cas N°2.**

	<b>MCLy</b>	<b>Cas N°2</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Adultes âgés : 65 – 70 ans	89 ans
<b>Sexe ratio</b>	♀ > ♂	♀
<b>Clinique</b>	61% : λφ disséminée, 25% : λφ localisée, 14% sans λφ apparente.	LNH B diffus à grande cellules de localisation inguinale droite.
<b>Particularité(s)</b>	Troubles auto-immuns (chez 1/3 cas), Possible gammopathie byclonale.	Non retrouvé, Non.
<b>Profil électrophorétique</b>	Pic dans 70%, Mob dans les βglobulines.	Hypoalbuminémie, Pic en α2.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Possible	Présente
<b>Bence Jones</b>	Non	Non
<b>Traitemen</b> t	Polychimiothérapie.	Polychimiothérapie (R-COP et radiothérapie).
λφ = Lymphoproliferation, LNH = Lymphome Non Hodgkinien, Mob = Mobilité, R-COP = Rituximab-Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone.		

### 3.2.3. Cas N°3

Il s'agit d'une femme née en 1937, ancienne infirmière dans un centre d'oncologie, domiciliée à Angers et originaire de la Vendée. Elle a comme antécédents une chirurgie d'appendicectomie, un curetage pour fibrome utérin, un canal carpien bilatéral opéré en 2002 et des épisodes dépressifs pour lesquels elle prend un traitement. En juin 2007, elle est hospitalisée devant une fièvre persistante avec altération de l'état général (asthénie, perte de 4 kg en un mois et des sueurs nocturnes). Une tomodensitométrie abdomino-pelvienne met en évidence de multiples adénomégalias sus et sous diaphragmatiques, l'électrophorèse des protides montre une hypergammaglobulinémie à 33 g/L (< 13, 5 g/L) sans pic monoclonal, pour une albumine à 38,7 g/L. L'immunoélectrophorèse « montre en position bêta un pic très discret » identifié comme une MCLγ, accompagnée d'une hypergammaglobulinémie diffuse, avec une anémie à 10,8 g/dL, une hypercalcémie à 3,33 mmol/L, une insuffisance rénale (créatininémie à 214 µmol/L) sans trouble ionique, une protéinurie des 24 heures évaluée à 1,7 g avec une électrophorèse des protéines urinaires en faveur d'une atteinte tubulaire et une élévation de l'angiotensine convertase. La biopsie d'une des adénopathies permet de diagnostiquer un lymphome non hodgkinien à petites cellules et celle du rein, sera en faveur d'une « néphropathie interstitielle granulomateuse, compatible avec une sarcoïdose ». Devant cette découverte concomitante et après avoir présenté le dossier en RCP d'onco-hématologie, il est décidé d'entreprendre dans « un premier temps le traitement de la sarcoïdose et une abstention thérapeutique pour le lymphome lymphocytique (associé à une MCLγ) puisqu'il n'y a pas, actuellement, de critères justifiant un début de traitement ». Pour cette sarcoïdose avec atteinte rénale, elle va être mise sous corticoïdes en septembre 2007, avec une évolution favorable pour l'insuffisance rénale, mais aussi, pour l'hypergammaglobulinémie qui va diminuer d'une dizaine de

grammes/L (18,87 g/L) et pour la MCLy, qui va alors être indétectable : « tracé immunoélectrophoretique subnormal. Aucune anomalie qualitative des immunoglobulines n'est observée », en novembre 2008 et on ne retrouvera plus cette anomalie tout au long de sa prise en charge ultérieure. Cependant, cette prise en charge va beaucoup aggraver son syndrome dépressif, la contraignant à faire plusieurs séjours en institution (entre 2007 et 2011). Son traitement par corticoïdes sera arrêté en avril 2010. Au cours de son suivi hématologique, en mai 2011, devant une perte de poids de 18 kg et une progression du syndrome tumoral, il est décidé en RCP d'onco-hématologie, l'instauration d'un traitement par mini-CHEP et dans un même temps, son suivi en néphrologie constate une récidive de l'atteinte rénale par la sarcoïdose, nécessitant la mise sous corticoïdes. Elle bénéficiera de 8 cures de mini-CHEP (dernière en décembre 2011) et de l'hydrocortisone après l'arrêt de la corticothérapie (lors d'une hospitalisation pour sepsis sévère en novembre 2011) en prévention d'une insuffisance surrénalienne sevrée (arrêtée en février 2014). Cette patiente sera suivie jusqu'au premier trimestre de mars 2017 (date de son décès) qui sera marqué, en 2014, par trois hospitalisations en réanimation pour intoxications médicamenteuses volontaires. Sur le plan hématologique, après la chimiothérapie, il avait été constaté une diminution du syndrome tumoral qui s'est maintenu jusqu'en 2015, puis une récidive va conduire à représenter son dossier en mars 2016 en RCP d'onco-hématologie qui proposera une chimiothérapie, refusée par la patiente. Elle sera traitée par chlorambucil au long cours, arrêté en septembre 2016 devant l'apparition d'une neutropénie, remplacé par seulement des soins de confort (**Tableau VIII**).

**Tableau VIII : Comparatif MCLy issue de la littérature avec la description du cas N°3.**

	<b>MCLy</b>	<b>CAS N°3</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Adultes âgés : 65 – 70 ans	70 ans
<b>Sexe ratio</b>	♀ > ♂	♀
<b>Clinique</b>	61% : <b>λφ disséminée</b> , 25% : λφ localisée, 14% sans λφ apparente.	LNH B à petites cellules stade III
<b>Particularité(s)</b>	Troubles auto-immuns (chez 1/3 cas),  Possible gammopathies biclonales.	Sarcoïdose avec atteinte rénale,  Disparition de l'anomalie sous corticoïdes,  Non.
<b>Profil électrophorétique</b>	Pic dans 70%, Mob dans les βglobulines.	Hypergammaglobulinémie, Discret pic en bêta.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Possible	Présente
<b>Bence Jones</b>	Non	Non
<b>Traitements</b>	Polychimiothérapie.	Polychimiothérapie (mini-CHEP).
mini-CHEP = Cyclophosphamide, Doxorubicine, Étoposide, Prednisone, λφ = Lymphoproliferation, LNH = Lymphome Non Hodgkinien, Mob = Mobilité.		

### **3.2.4. Cas N°4**

Il s'agit d'un ancien agriculteur de la région d'Angers, né en 1936, qui présente comme antécédents un diabète de type 2 depuis 1994 et une HTA. En 2008, devant une élévation des antigènes spécifiques prostate (PSA) on lui diagnostique un adénocarcinome prostatique (T1c NX MX, gleason 4+3) qui sera pris en charge par radiothérapie externe avec comme résultat à un an une rémission complète. En juin 2012, il a 75 ans, se plaint d'une dyspnée. Les différents examens réalisés mettront en évidence un épanchement pleural gauche de grande abondance et son analyse rapportera une « hyper cellularité lympho-plasmocytaire ». Le bilan d'extension retrouvera des ADP sous diaphragmatiques avec une atteinte surrénalienne. La biopsie permettra d'identifier « un lymphome non hodgkinien à petites cellules matures d'allure compatible avec un lymphome B de la zone marginale de stade IV, avec localisation pleurale, pulmonaire et médullaire ». Dans le même temps, le bilan biologique met en évidence deux pics en gamma (une IgMκ et une IgGκ) associés à une protéinurie de BJκ. Il sera traité par 8 cures de R-mini-CHOP (dernière en avril 2013) et même si au cours de ce traitement, de multiples récidives d'épanchements pleuraux sont à signaler, il sera en rémission à l'issue de cette première ligne de chimiothérapie. Dès lors, il sera suivi régulièrement, ce qui permettra, en janvier 2014, lors d'un scanner, de découvrir une masse pulmonaire qui, à la biopsie, se révèlera être un « granulome sans nécrose caséuse, évocateur d'une sarcoïdose ». Au cours de l'été 2014, il consulte dans le cadre d'une insuffisance rénale chronique (stable depuis 2012) en néphrologie. L'examen clinique révèlera un syndrome sec oculaire et buccal et à la biologie, on aura une enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) à 65 UI/L (normes de 5 à 60 UI/L), une hypercalcémie à 2,8 mmol/L, les deux pics en gamma sont stables et une petite hyper-éosinophilie. Une seconde biopsie des glandes salivaires accessoires (en novembre 2015) retrouvera « une

sialadénite lymphocytaire chronique sévère de type Sjögren, pas de lésion granulomateuse, pas d'argument pour un lymphome » et en immunologie, le tracé électrophorétique découvre en position bêta un pic « très discret » que l'immunosélection identifiera comme MCLy. Au niveau des urines, on retrouve toujours la présence de la BJκ. La formule sanguine est caractérisée par une anémie (9,2g/dL), une augmentation des plaquettes à 489 giga/L, une Lymphopénie (0,89 giga/L) et une myélemie à 2,7%. Le patient décèdera un an après, à l'âge de 80 ans, à l'issue de la reprise évolutive de la sarcoïdose entraînant tour à tour, une insuffisance rénale, pulmonaire et cardiaque (**Tableau IX**).

**Tableau IX : Comparatif MCLy issue de la littérature avec la description du cas N°4.**

	<b>MCLy</b>	<b>CAS N°4</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Adultes âgés : 65 – 70 ans	79 ans
<b>Sexe ratio</b>	♀ > ♂	♂
<b>Clinique</b>	61% : λφ disséminée, 25% : λφ localisée, 14% sans λφ apparente.	LNH B de bas grade de stade IV.
<b>Particularité(s)</b>	Troubles auto-immuns (chez 1/3 cas),  Possible gammopathie byclonale.	Sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren,  lymphopénie, IgMκ et IgGκ.
<b>Profil électrophorétique</b>	Pic dans 70%,  Mob dans les βglobulines.	Deux pics en gamma (IgMκ et IgGκ), pic « très discret » en bêta.
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Possible	Non
<b>Bence Jones</b>	Non	Oui
<b>Traitements</b>	Polychimiothérapie.	Polychimiothérapie (R-mini-CHOP).
λφ = Lymphoproliferation, LNH = Lymphome Non Hodgkinien, Mob = Mobilité. R-mini-CHOP = Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone.		

### 3.2.5. Cas N°5

Il s'agit d'un homme né en 1943, originaire de la Mayenne, suivi en rhumatologie pour une polyarthrite rhumatoïde (PR) découverte à l'âge de 33 ans (en 1976). Il est également atteint de la maladie de Dupuytren au niveau des poignets et mains survenue plus tôt. Dans son évolution, en 1990, il présentera une péricardite au décours de laquelle il perdurera un trouble du rythme nécessitant une anticoagulation au long court. Son suivi cardiological révèlera, en février 1997, une cardiomyopathie dilatée. En octobre 2000, il va être hospitalisé, pour insuffisance cardiaque décompensée, avec découverte d'une hyperthyroïdie induite par l'amiodarone et en décembre, pour une détresse respiratoire aiguë devant une pneumopathie interstitielle à éosinophiles pour laquelle sera incriminé son nouveau traitement pour la PR: le carvédilol. Il en gardera comme séquelle une fibrose pulmonaire. Mais juste avant ces deux épisodes, entre août et septembre, lors de son suivi rhumatologique, est retrouvée une MCLy, devant « une anomalie discrète sur l'électrophorèse des protides », mais qui demeurera non explorée devant les réticences du patient face aux explorations demandées. Entre 2000 et 2001, on retrouve sur la NFS, une anémie à 12,4 g/dL et une lymphopénie. Ces anomalies sont rapportées comme « probablement secondaires à la gammapathie monoclonale pour lesquelles ce patient refuse toute exploration ». Son traitement en cours comprend de l'indométacine (pour la PR), de la fluindione (pour la FA), du furosémide (pour sa cardiomyopathie) et de la prednisolone (pour sa pneumopathie médicamenteuse). En novembre 2001, une recherche de cette anomalie est demandée et est réalisée par un laboratoire de ville qui ne la retrouve pas. D'après le laboratoire, il peut s'agir soit d'une disparition soit d'un problème technique (lié vraisemblablement à une différence d'anti-sérum utilisé). De plus, les anticorps anti-kératine, marqueurs de la PR de l'époque, reconnaissant de la filaggrine citrullinée, retrouvés

au CHU d'Angers se seraient également négatifs. Aussi, il est donc recommandé au patient d'assurer ces suivis au CHU d'Angers, qui à son tour, ne retrouvera plus cette MCLy. Cette disparition sera mise sur le compte de l'efficacité du traitement par corticoïdes « prescrit initialement pour la pneumopathie à éosinophiles lié au carvédilol » peu après cette découverte. Son suivi ira jusqu'en octobre 2013 (date des dernières nouvelles), sans qu'il ne soit retrouvé cette MCLy bien qu'il soit fait mention de cette anomalie tout au long de sa prise en charge, notamment lors de la mise sous étanercept en janvier 2004, où il est stipulé que s'il devait y avoir une réapparition de cette MCL : « cela mettrait un terme à sa biothérapie » (**Tableau X**). En mai 2006, il sera victime d'un choc septique sur pneumopathie à pneumocoque au cours duquel il va présenter, à J6 de son hospitalisation, une pancréatite aiguë possiblement médicamenteuse (devant l'absence d'étiologie retrouvée). En août 2007, une chute de sa hauteur va mettre en évidence une ostéoporose fracturaire ainsi qu'un hématome cérébral, dont il gardera des troubles de l'équilibre avec une grande difficulté pour la marche. En octobre 2013, il est hospitalisé pour une AOMI stade IV du membre inférieur gauche, sans possibilité de revascularisation et refusant tout geste d'amputation supplémentaire « antalgique », alors qu'il en avait subi deux auparavant (amputation des 4ème et 2ème orteils gauche). Dans son traitement on note, toujours, la présence de corticoïdes (prednisone 5 mg : 2 le matin...).

**Tableau X : Comparatif MCLy issue de la littérature avec la description du cas N°5.**

	<b>MCLy</b>	<b>CAS N°5</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Adultes âgés : 65 – 70 ans	57 ans
<b>Sexe ratio</b>	♀ > ♂	♂
<b>Clinique</b>	61% : λφ disséminée, 25% : λφ localisée,  14% sans λφ apparente.	PR/cardiomyopathie dilatée/fibrose pulmonaire.
<b>Particularité(s)</b>	Troubles auto-immuns (chez 1/3 cas),  Possible gammapathie byclonale.	PR,  Disparition de l'anomalie sous corticoïdes,  Lymphopénie,  Non.
<b>Profil électrophorétique</b>	Pic dans 70%,  Mob dans les βglobulines.	Hypergammaglobulinémie polyclonale, discret pic en γ (rapide).
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Possible	Traces
<b>Bence Jones</b>	Non	Non
<b>Traitemen</b> t	Polychimiothérapie.	Non PEC.
$\lambda\phi$ = Lymphoproliferation, Mob = Mobilité, PEC= Pris En Charge, PR = Polyarthrite Rhumatoïde.		

### 3.2.6. Cas N°6

Il s'agit d'une femme née en 1924, ancienne couturière, originaire de la région d'Angers, avec comme antécédents : une HTA, une ostéoporose et un syndrome dépressif. Cette femme, à la suite d'une chute de type mécanique à domicile en janvier 2005, va développer une démence vasculaire sous corticale remettant en question son maintien à domicile. Elle bénéficiera alors d'une prise en charge en maison de retraite, ce qui va beaucoup la déstabiliser, à tel point que l'équipe gérontologique consultée pour « trouble de la mémoire », n'arrivera pas à le classifier en tant que conséquence « d'une maladie d'Alzheimer (à un stade de démence sévère) ou à une dépression réactionnelle ». En septembre 2008, elle est adressée aux urgences suite à une chute. Le bilan réalisé mettra en évidence une anémie et à l'électrophorèse des protéines sériques, un pic en gamma (3,06 g/L) avec un tracé d'allure inflammatoire : hypoalbuminémie à 29,49 g/L (40,2 à 47,6 g/L), une hyperα<sub>1</sub> globulines à 5,77g/L (2,1 à 3,5 g/L), hyperα<sub>2</sub>globulines à 15,33 g/L (5,1 à 8,5 g/L) et augmentation des βglobulines à 10 g/L (6,0 à 9,4 g/L), avec une CRP à 65,8 mg/L. L'immunoélectrophorèse quant à elle va révéler « un pic modeste en position gamma rapide », identifié comme une IgGλ et « un second pic d'importance comparable au premier mais en position bêta » identifié comme MCLγ. Cependant, cette découverte demeurera inexplorée et non suivie devant le tableau clinique particulier de cette patiente (**Tableau XI**). Son accompagnement durera encore 3 ans au cours duquel elle présentera une anémie sur des hémorragies digestives basses probablement en lien avec une tumeur maligne digestive (mars 2011).

**Tableau XI : Comparatif MCLy issue de la littérature avec la description du cas N°6.**

	<b>MCLy</b>	<b>CAS N°6</b>
<b>Age au diagnostic</b>	Adultes âgés : 65 – 70 ans	84 ans
<b>Sexe ratio</b>	♀ > ♂	♀
<b>Clinique</b>	61% : λφ disséminée, 25% : λφ localisée, 14% <b>sans λφ apparente.</b>	sans λφ apparente.
<b>Particularité(s)</b>	Troubles auto-immuns (chez 1/3 cas),  Possible gammapathie biclonale.	Non retrouvé,  IgGλ.
<b>Profil électrophorétique</b>	Pic dans 70%,  Mob dans les βglobulines.	Pic en gamma (IgGλ),  Pic en bêta (MCLy).
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Possible	Non recherché
<b>Bence Jones</b>	Non	Non recherché
<b>Traitemen</b> t	Polychimiothérapie.	Non PEC.
<p>λφ = Lymphoproliferation, Mob = Mobilité, MCLy = Maladie des Chaînes Lourdes gamma, PEC= Pris En Charge.</p>		

### 3.2.7. Synthèse

**Tableau XII : Récapitulatif des cas angevins pour la MCLγ.**

	MCLγ	CAS N°1	CAS N°2	CAS N°3	CAS N°4	CAS N°5	CAS N°6
<b>Age au diagnostic</b>	Adultes âgés : 65 – 70 ans	71 ans	89 ans	70 ans	79 ans	57 ans	84 ans
<b>Sexe ratio</b>	♀ > ♂	♀	♀	♀	♂	♂	♀
<b>Clinique</b>	61% : λφ disséminée, 25% : λφ localisée, 14% sans λφ apparente.	LNH de haut grade de malignité à grandes cellules B de stade III.  LNH B diffus à grande cellules de localisation inguinale Dt.		LNH B à petites cellules de stade III.	LNH B de bas grade de stade IV.		
<b>Particularité(s)</b>	Troubles auto-immuns (chez 1/3 cas),  Possible ypathie biconale.	Syndrome Gougerot Sjögren, Thyroïdite Hashimoto,  Lpn,	Non retrouvé,  Non	Sarcoïdose avec atteinte rénale,  Disparition de l'anomalie sous corticoïdes,	Sarcoïdose, syndrome de Gougerot-Sjögren,  Lpn,  IgMκ et IgGκ.	PR,  Disparition de l'anomalie sous corticoïdes,  Lpn,  Non	Non retrouvé  IgGλ.
<b>Profil électrophorétique</b>	Pic dans 70%,  Mob dans les βglobulines.	Profil d'aspect normal  Pic modeste en bêta.	hypoAl,  Pic en α2.	Hyper-γgl,  Discret pic en bêta.	Deux pics en gamma (IgMκ et IgGκ),  Un pic « très discret » en bêta.	Hyper-γgl polyclonale,  Discret pic en γ (rapide).	Pic en gamma (IgGλ),  Pic en bêta (MCLγ).
<b>Chaîne lourde anormale dans les urines</b>	Possible	Présente	Présente	Présente	Non	Traces	NR
<b>Bence Jones</b>	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	NR
<b>Traitemen</b> t	PChT.	PChT (R-CHOP).	PChT (R-COP).	PChT (mini-CHEP).	PChT (R-mini-CHOP).	Non PEC	Non PEC.

ypathie = Gammapathie, Hyper-γgl = Hypergammaglobulinémie, hypoAl = Hypoalbuminémie, λφ = Lymphoproliferation, LNH = Lymphome Non Hodgkinien, Lpn = Lymphopénie, MCLγ = Maladie des Chaînes Lourdes gamma, mini-CHEP = Cyclophosphamide, Doxorubicine, Étoposide, Prednisone, Mob = Mobilité, NR = Non Recherché, PChT = Polychimiothérapie, PEC= Pris En Charge, PR = Polyarthrite Rhumatoïde, R-CHOP = Rituximab-Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone, R-COP = Rituximab-Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone.

# **4. Caractéristiques de la cohorte angevine**

## **4.1. Mode de recueil des données**

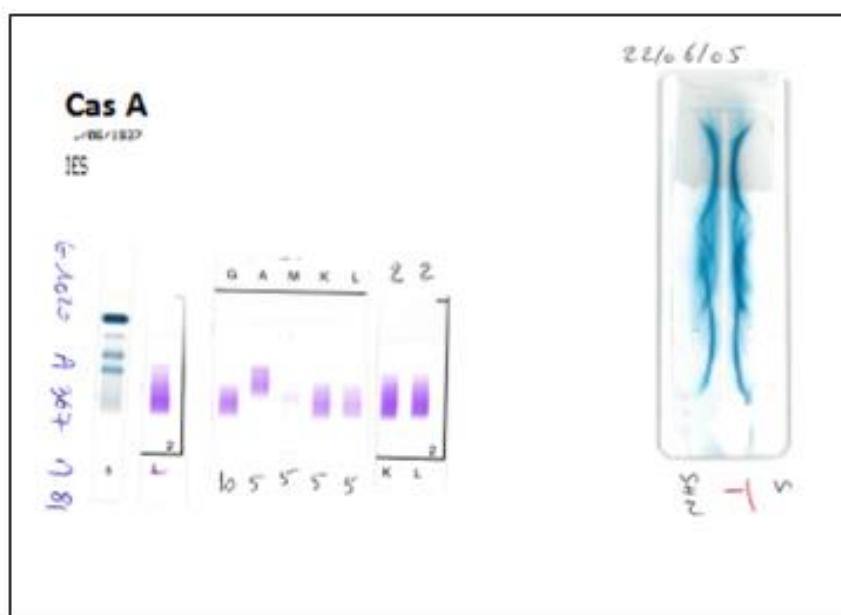
Cette cohorte de 9 patients a pu être constituée grâce aux données extraites à partir des analyses réalisées par le laboratoire : immunoélectrophorèse sérique (IES) et immunosélection, permettant le diagnostic d'une MCL. Elle se compose donc de trois cas pour la MCL $\alpha$  (Cas A, B et C) et de six cas pour la MCL $\gamma$  (Cas N°1 à 6).

## **4.2. Caractéristiques angevines pour la maladie des chaînes lourdes alpha**

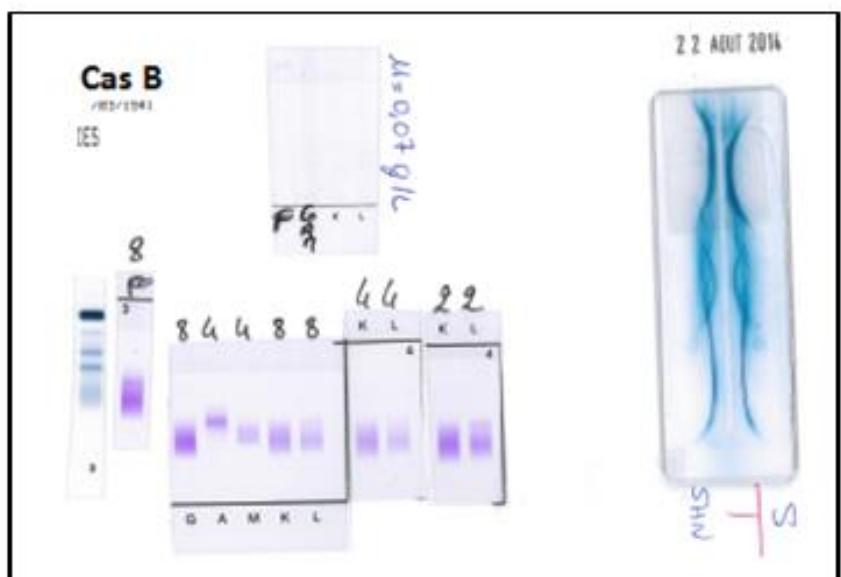
### **4.2.1. Éléments semblables**

Les patients ayant une MCL $\alpha$ , présentent comme caractéristique commune le sexe, puisqu'il s'agit de trois hommes, d'âge avancé avec une médiane à 73 ans. Leur clinique n'est pas en faveur de troubles digestifs et aucun n'a eu de laparotomie exploratrice ou de prélèvements

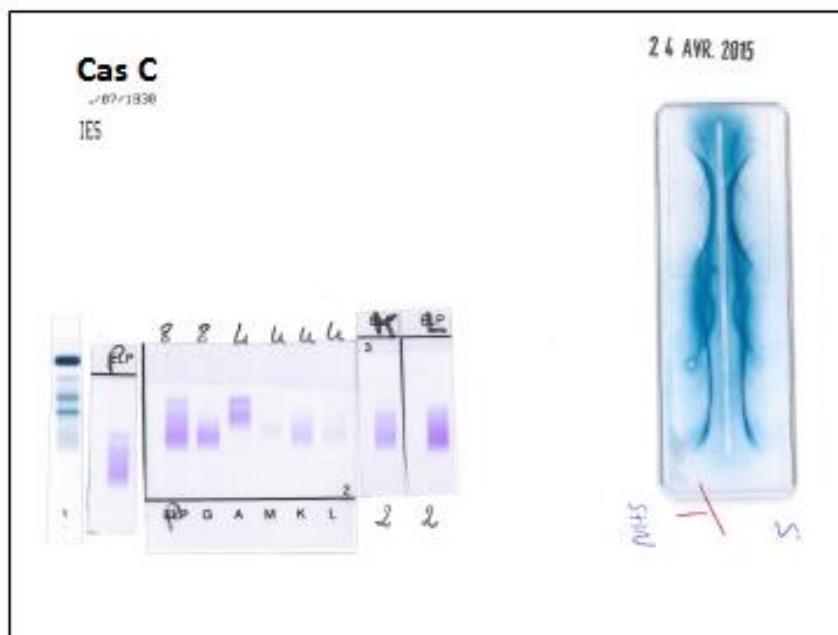
au niveau de l'intestin grêle. Enfin, ce trouble lorsqu'il a été découvert, n'a pas bénéficié d'une prise en charge spécifique. Au niveau biologique, leur immunoélectrophorèse, présente un pic (modeste à discret) de mobilité bêta (**Fig. 14, 15 et 16**), non signalé sur l'électrophorèse capillaire.



**Fig14 : Immunoélectrophorèse sérique du cas A.**



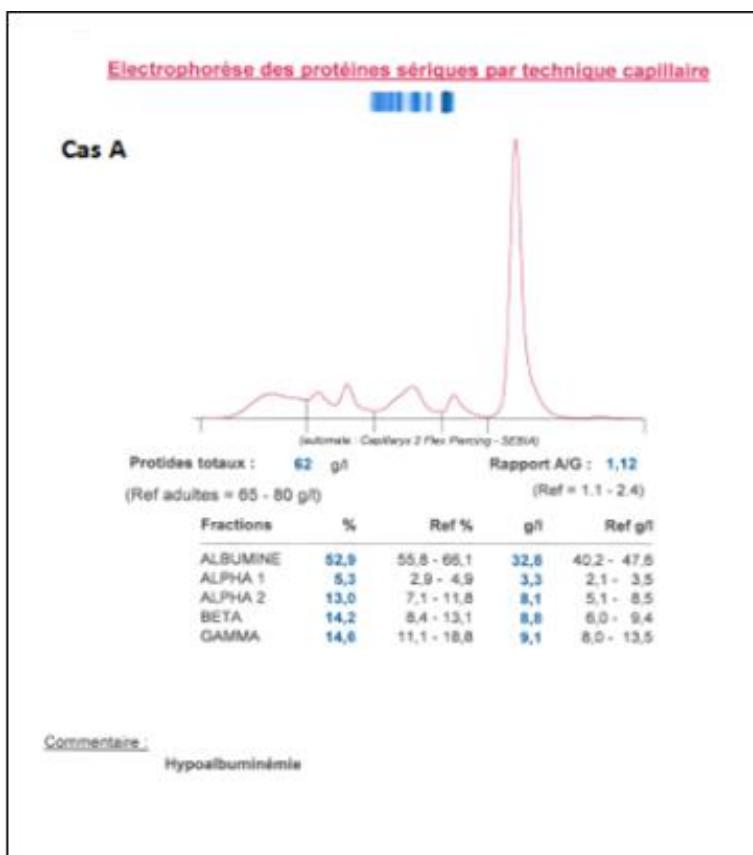
**Fig15 : Immunoélectrophorèse sérique du cas B.**



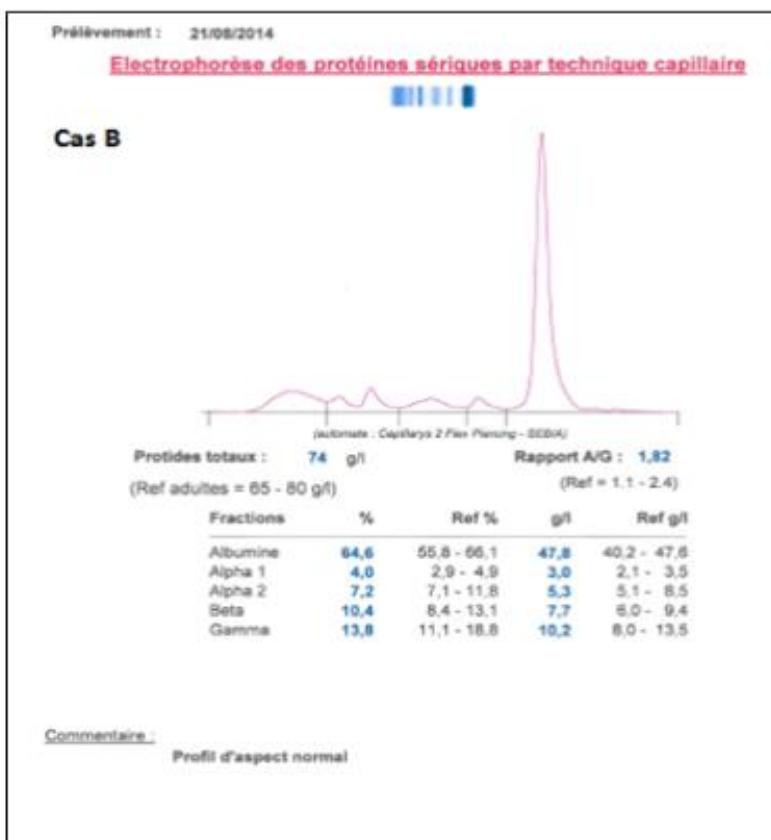
**Fig16 : Immunoélectrophorèse sérique du cas C.**

#### 4.2.2. Éléments dissemblables

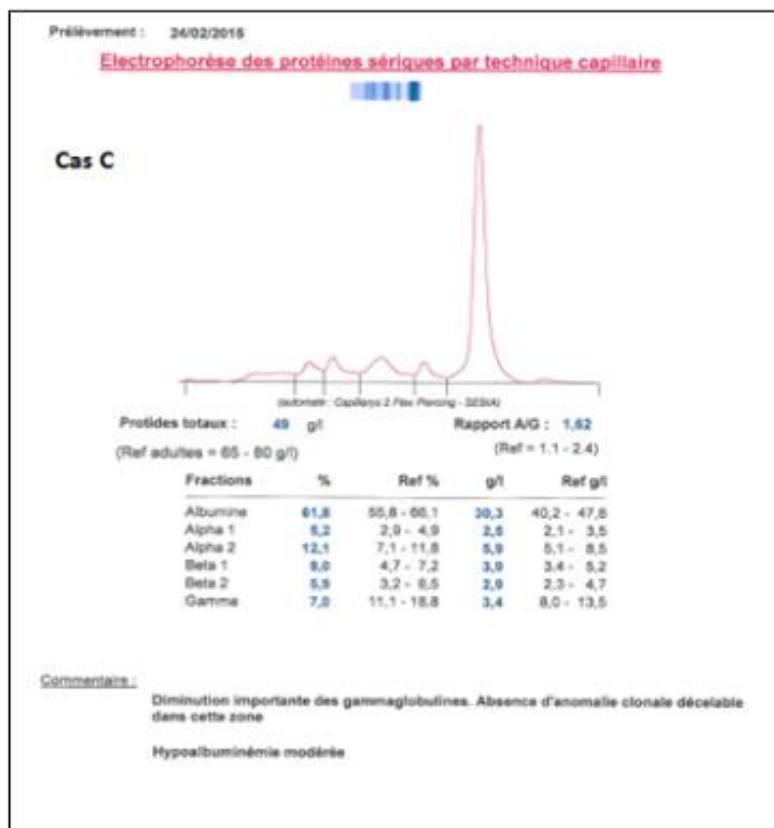
Une électrophorèse capillaire par Capillarys® (Sebia) a été réalisée avec le sérum qui a permis la découverte de cette MCLa pour chacun des patients (**Fig. 17, 18 et 19**). Si on compare les profils électrophorétiques, on constate qu'ils sont tous les trois différents. Le patient B présente un profil normal, comme dans 50% des cas, le patient A se caractérise par une hypoalbuminémie alors que le patient C a une hypogammaglobulinémie accompagnée d'une petite hypoalbuminémie (**Tableau XIII**).



**Fig. 17 : Profil électrophorétique du cas A (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**



**Fig. 18 : Profil électrophorétique du cas B (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**



**Fig. 19 : Profil électrophorétique du cas C (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**

**Tableau XIII : Récapitulatif « électrophorétique » des trois cas de maladie des chaînes lourdes alpha.**

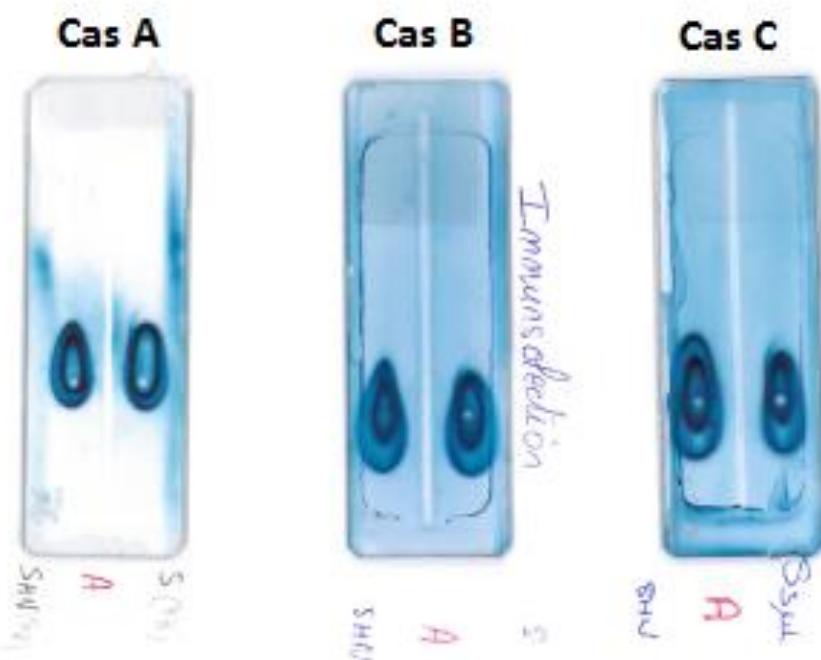
	Albumine	α1	α2	βêta	gamma	IES (pic)
<b>Cas A</b>	↓	N	N	N	N	β
<b>Cas B</b>	N (haute)	N	N	N	N	β ( 2 pics)
<b>Cas C</b>	↓	N	N	N	↓	β

#### 4.2.3. Remarques

Les immunosélections (**fig. 20**), de nos trois patients, confirment bien le diagnostic de MCLa, devant l'arc de migration des chaînes lourdes alpha libre. Cependant on peut remarquer que l'Ig anormale doit être de faible quantité en égard à la taille relativement « minuscule » de ces arcs.

Pour le cas B, l'immunofixation a permis de mettre en évidence « un pic de modeste importance en bêta identifié IgA $\lambda$  et un second pic de moindre importance en bêta également identifié comme MCLa ».

Une particularité est à signaler, dans deux cas sur trois (chez les patients B et C), on retrouve une lymphopénie à l'hémogramme lors de la découverte de cette anomalie, qui pour le patient B, ne s'accompagne pas d'une anémie (hémoglobine à 13,4 g/dL).



**Fig. 20 : Immunoselection des patients pour la maladie des chaînes lourdes alpha.**

## 4.3. Caractéristiques angevines pour la maladie des chaînes lourdes gamma

### 4.3.1. Généralités

Les six patients qui présentent une MCLy se composent de quatre femmes et deux hommes, pour un âge moyen de 75 ans.

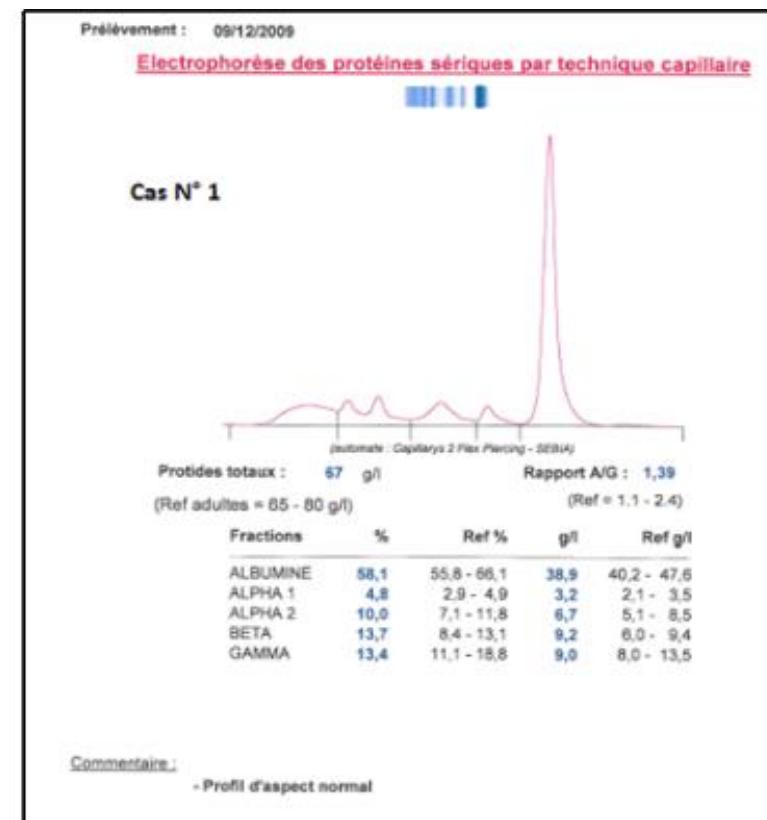
Trois patients (cas N°1, 3 et 4) présentent une lymphoprolifération disséminée, le cas N°2 a une forme localisée et les cas N° 5 et 6 n'ont pas de lymphoprolifération apparente, qui sont les trois types cliniques décrits dans la littérature pour ce trouble.

On ne retrouve pas d'atteinte auto-immune dans l'histoire clinique des cas N°2 et N°6 et c'est la sarcoïdose que l'on retrouve à deux reprises (pour le cas N°3 et N°4) avec le syndrome de Gougerot-Sjögren (pour le cas N°1 et 4).

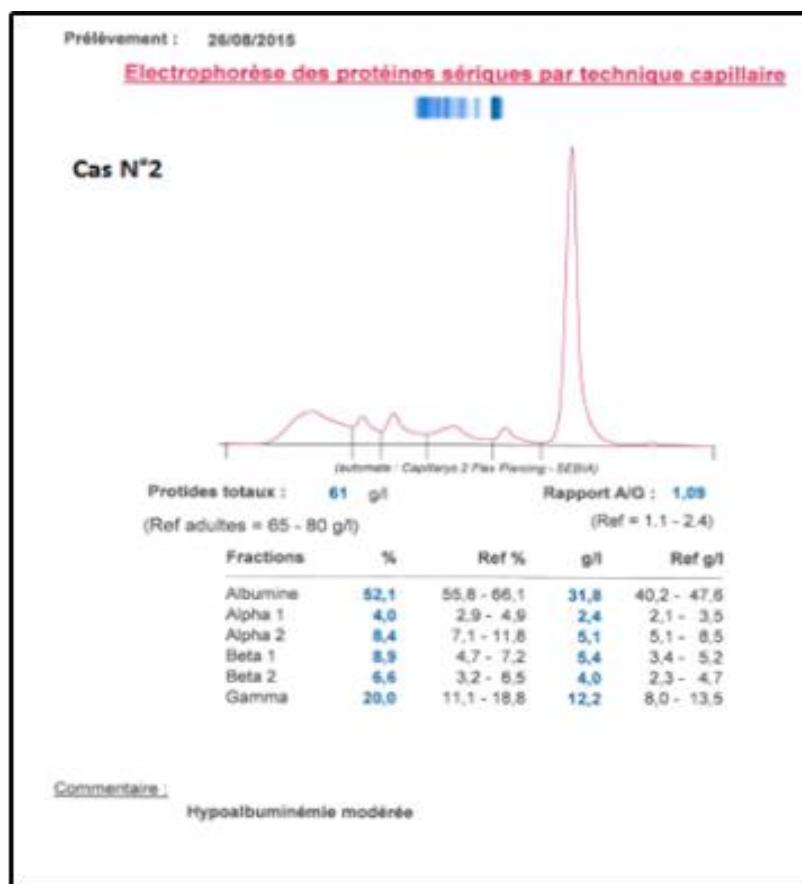
Deux cas n'ont pas bénéficié d'une prise en charge pour cette anomalie, qui par ailleurs ne présentait pas un caractère lymphoprolifératif apparent (cas N°5 et 6).

### 4.3.2. Électrophorèse

Les profils électrophorétiques (**Fig. 21 à 26**), mettent en évidence une hétérogénéité. En effet, on constate tous les types de profil : du profil normal (cas N°1), à celui avec une hypoalbuminémie (cas N°2), une hypergammaglobulinémie (cas N°3 et 5), un pic en gamma (cas N°6) et deux pics en gamma (cas N°4).



**Fig. 21 : Profil électrophorétique du cas N°1 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**

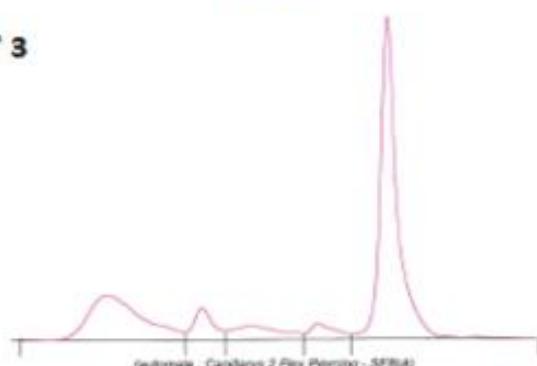


**Fig. 22 : Profil électrophorétique du cas N°2 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**

### Electrophorèse des protéines sériques par technique capillaire



#### Cas N° 3



Protides totaux : g/l      Rapport A/G : 1,40  
(Ref adultes = 65 - 80 g/l)      (Ref = 1,1 - 2,4)

Fractions	%	Ref %	Ref g/l
Albumine	58,3	55,8 - 66,1	40,2 - 47,6
Alpha 1	4,0	2,9 - 4,9	2,1 - 3,5
Alpha 2	6,7	7,1 - 11,8	5,1 - 8,5
Beta	6,4	8,4 - 13,1	6,0 - 9,4
Gamma	24,6	11,1 - 18,8	8,0 - 13,5

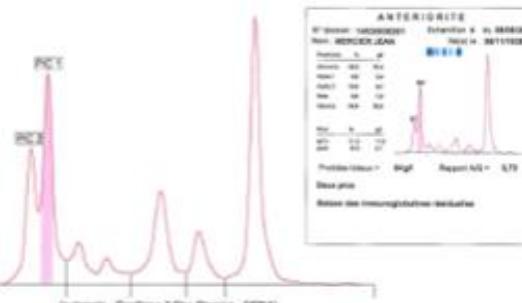
Albumine= 38,7 g/l, α1 = 2,6 g/l, α2 = 4,4 g/l, β = 4,2 g/l, γ = 16,32 g/l.  
Protides 66 g/l

**Fig. 23 : Profil électrophorétique du cas N°3 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**

### Electrophorèse des protéines sériques par technique capillaire



#### Cas N° 4



Protides totaux : 65 g/l      Rapport A/G : 0,45  
(Ref adultes = 65 - 80 g/l)      (Ref = 1,1 - 2,4)

Fractions	%	Ref %	g/l	Ref g/l
Albumine	30,8	55,8 - 66,1	20,0	40,2 - 47,6
Alpha 1	7,7	2,9 - 4,9	5,0	2,1 - 3,5
Alpha 2	15,6	7,1 - 11,8	10,1	5,1 - 8,5
Beta	10,6	8,4 - 13,1	6,9	6,0 - 9,4
Gamma	35,3	11,1 - 18,8	22,9	8,0 - 13,5

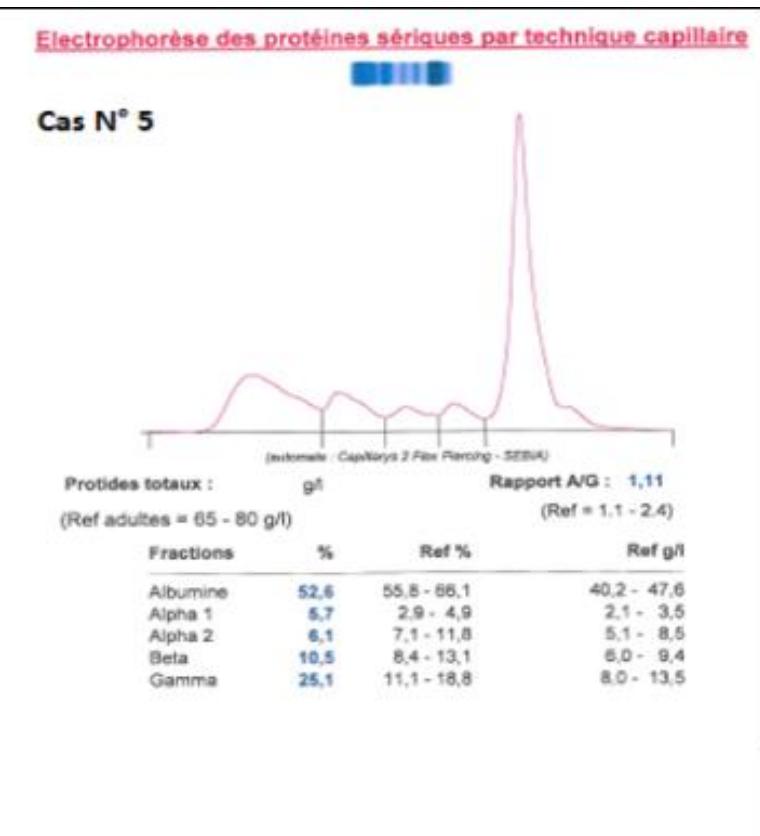
PIC 1	17,1	11,1
PIC 2	10,6	7,0

Commentaire :

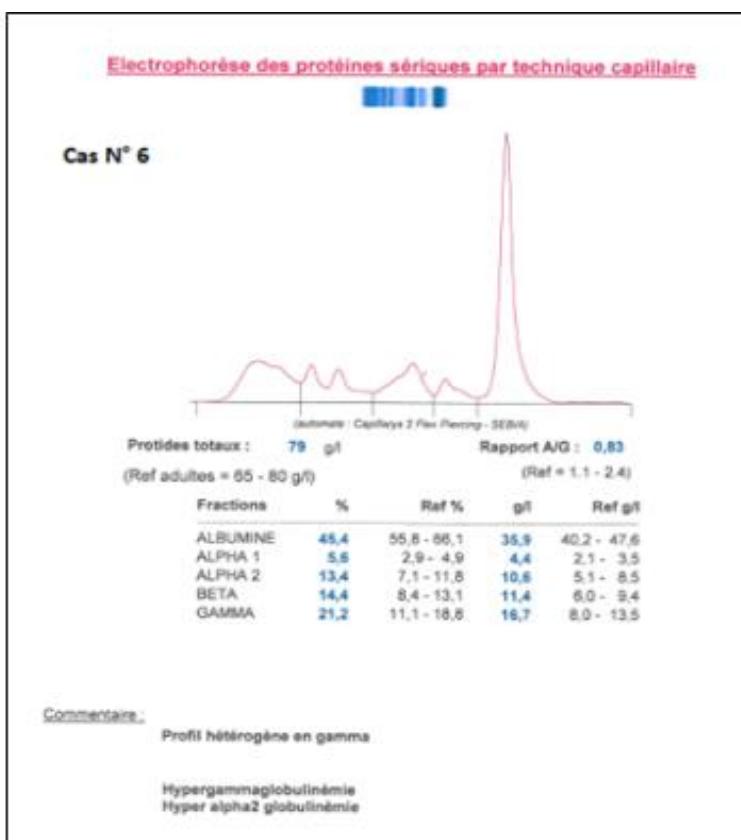
Deux pics

Baisse des immunoglobulines résiduelles  
Fort hypalbuminémie  
Hyper alpha1 globulinémie  
Hyper alpha2 globulinémie

**Fig. 24 : Profil électrophorétique du cas N°4 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**



**Fig. 25 : Profil électrophorétique du cas N°5  
(électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**



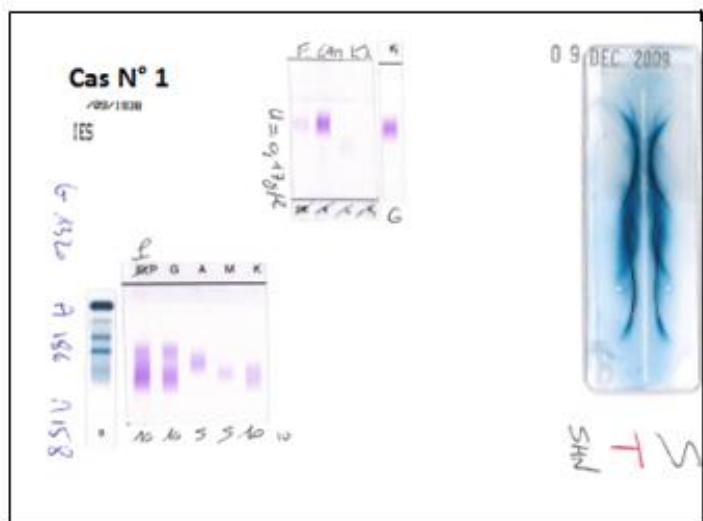
**Fig. 26 : Profil électrophorétique du cas N°6  
(électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia).**

Si on regarde plus attentivement ces profils (**Tableau XIV**), on remarque que tous les cas présentent une hypoalbuminémie, que dans 4 cas sur 6, on constate une hypergammaglobulinémie (cas N°3 à 6) dont seulement les cas N°6 et surtout le N°4, présentent un pic (deux pour le cas N°4).

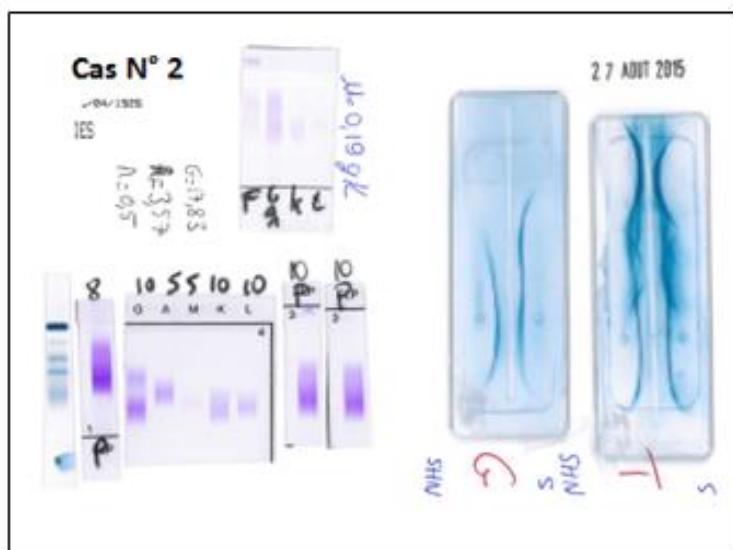
**Tableau XIV : Récapitulatif « électrophorétique » des six cas de maladie des chaînes lourdes gamma.**

	Albumine	$\alpha_1$	$\alpha_2$	bêta	gamma	IES (pic)
<b>Cas N °1</b>	↓ (légèrement)	N	N	N	N	$\beta$
<b>Cas N° 2</b>	↓	N	N (bas)	N (haut)	N	$\alpha_2$
<b>Cas N° 3</b>	↓ (légèrement)	N	↓	↓	↗	$\beta$
<b>Cas N° 4</b>	↓	↗	↗	N	↗ (2 pics)	$\beta$
<b>Cas N° 5</b>	↓	↗	↓	N	↗	$\gamma$
<b>Cas N° 6</b>	↓	↗	↗	↗	↗ (pic)	$\beta$

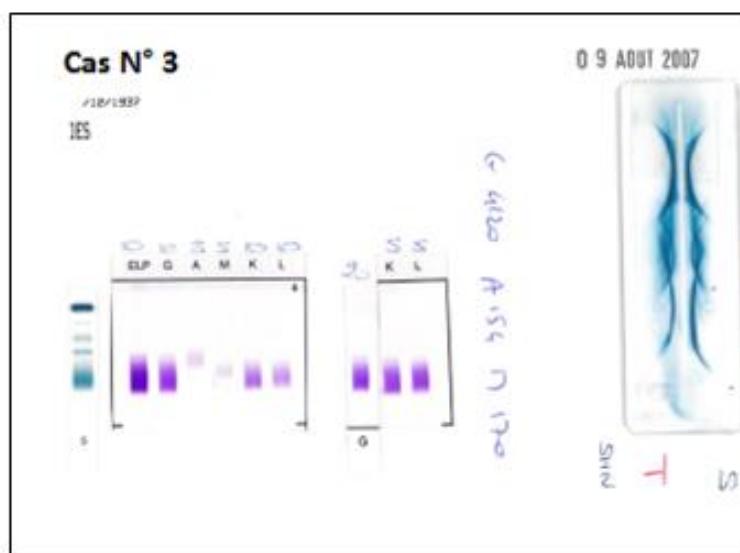
En ce qui concerne leur IES (**Fig. 27 à 32**), la mobilité est essentiellement en bêta (sauf pour le cas N° 2, qui est en  $\alpha_2$  et le cas N°5 en gamma).



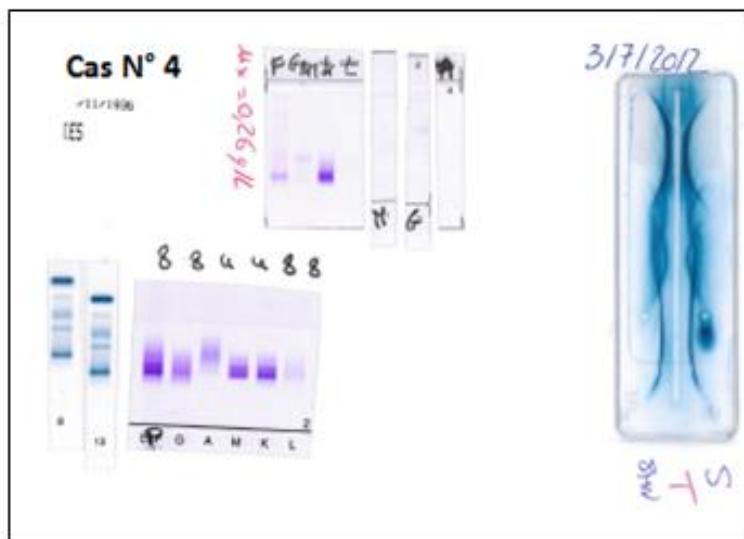
**Fig.27 : Immunoélectrophorèse sérique du cas N°1.**



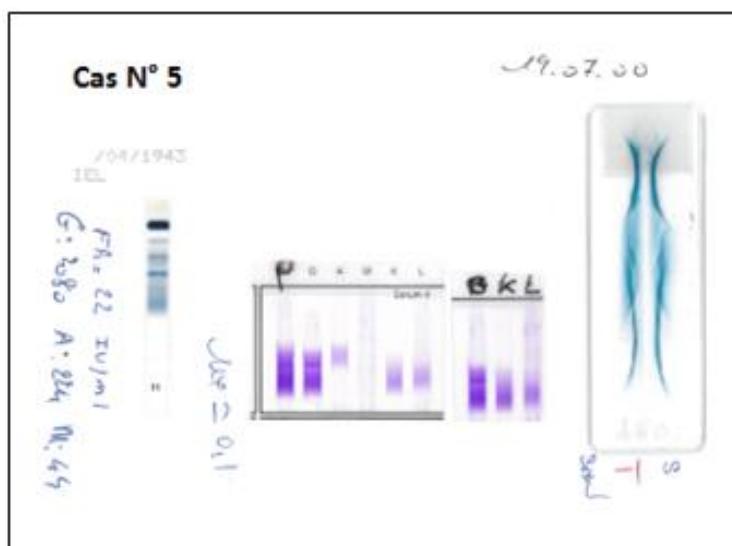
**Fig.28 : Immunoélectrophorèse sérique du cas N°2.**



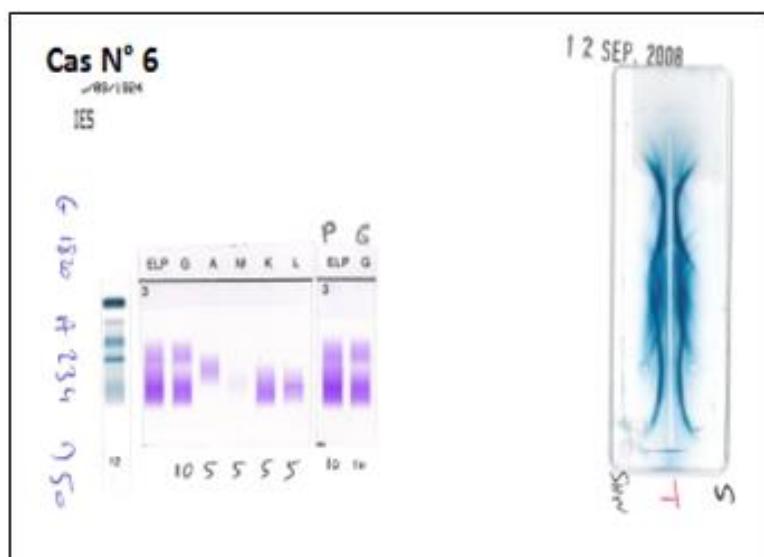
**Fig.29 : Immunoélectrophorèse sérique du cas N°3**



**Fig.30 : Immunoélectrophorèse sérique du cas N°4.**



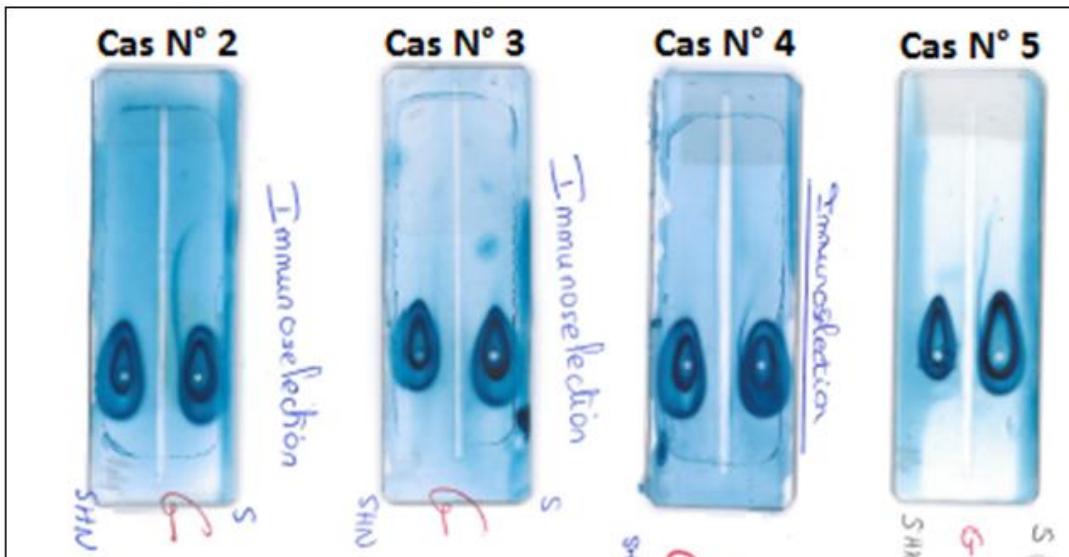
**Fig.31 : Immunoélectrophorèse sérique du cas N°5.**



**Fig.32 : Immunoélectrophorèse sérique du cas N°6.**

On observe qu'il n'y a pas de correspondance, en règle générale, entre l'électrophorèse capillaire et l'IES au niveau des zones de mobilité des globulines. En effet, le pic de modeste importance en bêta découvert à l'IES pour le cas N°1 correspond à une valeur dans les limites de la normale en mobilité bêta à l'électrophorèse capillaire. Il en est de même pour le cas N°2 mais cette fois-ci pour une mobilité en alpha2. Pour le cas N°3, si on remarque un très discret pic en bêta (correspondant à la MCLy) à l'IES dans un contexte d'hypergammaglobulinémie diffuse, l'électrophorèse capillaire retrouve une diminution dans cette zone ( $\beta$ globulines à 4,2 g/L) avec cette hypergammaglobulinémie. Quand bien même on retrouve une correspondance avec une augmentation comme pour les cas N°5 et 6 (avec augmentation des gammaglobulines et pic en gamma à l'IES pour le cas N°5 et augmentation des  $\beta$ globulines à 11,49 g/L avec pic en bêta à l'IES pour le cas N°6), cependant il s'agit d'une augmentation d'allure hétérogène, sans véritable pic à l'électrophorèse capillaire. Avec le cas N°4, où l'on retrouve deux pics à l'électrophorèse capillaire au niveau des gammaglobulines correspondant à l'IgM $\kappa$  et IgG $\kappa$ , alors qu'en bêta on retrouve une valeur à 6,9 g/L (pour des valeurs de références inférieures à 6,0 g/L) soit dans la normale, alors que l'IES retrouve un « très discret pic en bêta » correspondant à la MCLy.

On retrouve également cette hétérogénéité au cours des immunosélections (**Fig. 33**) avec un arc de chaîne lourde gamma libre plus ou moins étendue, sans forcément être corrélée avec la clinique comme avec le cas N°5 qui présente une longueur d'arc assez étendu mais avec une absence de « lymphoproliferation apparente » clinique justifiant une abstention thérapeutique alors que dans le cas N°3, où l'arc de chaîne lourde gamma libre est très court, le patient bénéficiera d'une prise en charge par mini-CHEP en égard à la lymphoprolifération avérée.



**Fig.33 : immunoselection des patients pour la maladie des chaînes lourdes gamma (sauf pour les cas N°1 et 6 dont leur regraphie ne permettaient pas d'être lisible).**

Dans 4 cas sur 5, cette chaîne lourde anormale est retrouvée dans les urines. Cependant, pour un cas, il n'est pas possible de statuer (cas N°6) devant l'absence d'analyse des urines.

#### 4.3.3. Remarques

On constate, chez deux patients (cas N°3 et N°5), que l'anomalie immunologique a disparu au cours de leur suivi et que cela s'est produit alors qu'ils prenaient des corticoïdes au décours de leur prise en charge. Pour le cas N°3, cette disparition observée a été concomitante avec la diminution de l'hypergammaglobulinémie (de 4120 mg/dL à 1680 mg/dL pour une norme supérieure à 1253 mg/L).

Une protéinurie de Bence Jones (BJk) est observée pour le cas N° 4, ce qui n'est pas retrouvé dans la littérature pour cette anomalie.

Par ailleurs, on observe chez trois cas une lymphopénie (cas N°1, N°4 et N°5) au moment de l'exploration et découverte de cette anomalie. Cette lymphopénie est la seule anomalie à la NFS pour le cas N°1 et s'accompagne d'une anémie pour les deux autres cas.

# 5. Discussion

## 5.1. Au niveau méthodologique

Cette cohorte a été constituée avec des données extraites du laboratoire d'immunologie et d'allergologie du CHU d'Angers.

Cette étude descriptive, constituée de données cliniques et biologiques extraites par les systèmes informatiques de l'hôpital et obtenue rétrospectivement [55], du fait de sa méthodologie, va être propice à l'omission de certaines données, c'est ce que l'on peut constater avec le cas N°6 (paramètres non recherchés). Au niveau biologique, il est très difficile de pouvoir apporter un crédit complet sur les données biologiques en provenance d'autres laboratoires que celui qui a apporté le diagnostic (comme avec le cas N°5 où un laboratoire de ville ne retrouve pas les mêmes résultats que ceux qui sont retrouvés au CHU d'Angers). En effet, elles peuvent avoir été analysées avec des techniques différentes, utilisant d'autres réactifs et avec des investigations plus ou moins complètes en fonction des intervenants. De plus, on n'en retrouve que peu de traces dans le dossier médical, car bien souvent ces analyses n'ont pas été numérisées. Pour essayer d'estomper cela, il a été fait le choix du monocentrique (même technique, même appareillage et même interlocuteur pour l'interprétation). Autre avantage, cela a été plus facile pour récupérer tous les sérums (en date du diagnostic) afin d'avoir la possibilité de refaire des analyses dans les mêmes conditions pour toute cette cohorte et en même temps. Grâce à cela, nous avons pu nous placer dans la situation de découverte de ce trouble, mais avec une vision plus précise et

concrète sur la MCL et ainsi entreprendre une analyse plus fine et comparative entre l'électrophorèse (réalisée en biochimie dans notre expérience) et l'immunoélectrophorèse (en immunologie).

Cependant, cela ne vaut pas une étude prospective, qui assurerait un meilleur suivi tant au niveau clinique que biologique, en permettant l'élaboration d'un rythme de suivi au travers d'un protocole bien établi. De plus, une telle étude pourrait s'effectuer maintenant sur plusieurs sites, devant les efforts consentis par les laboratoires de biologie médicale pour s'harmoniser et affirmer leurs compétences au travers de la norme NF en ISO 15189 (depuis 2008 [56]). Tout cela afin de bénéficier d'une cohorte plus importante et représentative de tous les types de MCL.

## 5.2. Au niveau des caractéristiques de notre cohorte

Notre cohorte se compose de trois patients présentant une MCL $\alpha$ , six cas pour la MCL $\gamma$  et aucun cas pour la MCL $\mu$ .

### 5.2.1. Généralités

En ce qui concerne la MCL $\mu$ , cela montre bien le caractère très rare de cette atteinte [57]. Cependant, il est à remarquer, qu'au CHU d'Angers, il a bien été diagnostiqué un cas de

MCL $\mu$ . Cette découverte a fait l'objet d'un sujet de thèse en 1982 par le Docteur UNGVARSKY Richard (« un nouveau cas de maladie des chaînes lourdes  $\mu$  ») et son observation a été rapportée, dans le cadre d'une étude préliminaire, au Vème Congrès de la Société Française d'hématologie qui s'est tenue à Poitiers, en 1980. Le travail de cette thèse consistait à analyser les 17 premiers cas décrits dans la littérature, afin de préciser les caractères de cette affection et de rapporter le cas angevin (le 18<sup>ème</sup> cas). L'auteur, dans le chapitre consacré au diagnostic, nous indique que: « le diagnostic est difficile puisque la protéine pathologique est rarement présente en quantité importante dans le sérum. L'électrophorèse simple du sérum est de peu d'intérêt. L'analyse immuno-éléctrophorétique du sérum est l'élément essentiel du diagnostic... ». Cela met en avant toute la difficulté pour diagnostiquer une MCL $\mu$ , dont pour rappel, la représentativité des IgM au niveau sérique ne correspond qu'à 5 à 10% des Ig, soit environ 1 à 1,5 g/L (chez l'adulte). Le cas décrit dans cette thèse concerne une femme de 63 ans, qui a été hospitalisée en 1979 devant une altération de l'état général. Au niveau clinique, on identifie une légère hépatomégalie (14 cm) avec un ganglion axillaire gauche et à la biologie, une anémie. La réalisation d'un myélogramme permet de découvrir: « une discrète plasmocytose avec des éléments vacuolés », ce qui conduira à étendre les explorations et notamment à réaliser une immunoélectrophorèse qui révélera une MCL $\mu$  (à partir d'un renforcement en  $\alpha 2$  à l'IES) avec, dans les urines, une BJ $\kappa$ . Elle ne sera pas prise en charge pour cette anomalie devant cette « discrète prolifération lymphocytaire », mais pour une HTA et une IR découverte lors de cette hospitalisation en novembre 1979. Ce cas-là n'a pas été inclus dans ce travail, car il ne remplissait pas les critères fixés lors de l'élaboration de notre projet (date de diagnostic antérieure à la période d'inclusion, matériel biologique non disponible ainsi que certaines données cliniques et biologiques).

Dans notre cohorte, on constate plus de cas atteints d'une MCLγ par rapport à ceux qui sont atteints d'une MCLα, ce qui est l'inverse de ce qui est rapporté par la littérature (avec plus de 400 cas décrits pour la MCLα contre seulement 130 pour la MCLγ). Il est certain que le fait que nous soyons éloignés géographiquement du bassin méditerranéen peut-être un facteur, mais on peut aussi se demander si cela ne serait pas aussi en faveur d'une constatation physiologique, en effet, chez l'homme adulte, les IgG représentent 75% des Ig sériques (soit environ 6,5 à 12,5 g/L), avec une demi-vie de 21 jours, alors que les IgA représentent que 10 à 15% des Ig circulantes (soit 0,8 à 2,5 g/L) avec une demi-vie beaucoup plus courte (6 jours) et retrouvées dans les sécrétions exocrines (au niveau bronchique, digestif, génito-urinaire...). Une autre caractéristique est observée parmi notre cohorte, l'âge de notre population. La moyenne de notre cohorte est plus âgée que celle retrouvée dans la littérature. Ce phénomène est d'autant plus marqué parmi notre cohorte présentant une MCLα avec une moyenne de 75 ans. Cet âge correspondrait plus à l'âge moyen rencontré lors de la découverte d'une gammapathie monoclonale, chez qui, une MGUS est retrouvée dans 3% de la population générale après 50 ans, avec une évolution vers un myélome multiple de l'ordre de 1% par an, pour une prévalence augmentant avec l'âge, soit de 1,7% chez les plus de 50 ans et de 5% chez les plus de 70 ans [58].

## **5.2.2. Parmi la maladie des chaînes lourdes alpha de notre cohorte**

L'absence de symptomatologie digestive constatée dans notre cohorte angevine pour la MCLα nous amène à formuler l'hypothèse qu'elle pourrait bénéficier d'une meilleure condition socio-économique par rapport aux cas décrits issus du pourtour méditerranéen et du Moyen-Orient (pays en voie de développement). Si tel est le cas, cela leur permettrait d'accéder à

des conditions moins préjudiciables vis-à-vis des différentes agressions dont ils peuvent faire l'objet (grâce à un meilleur accès aux soins, bénéficier des campagnes de prévention, dans un environnement plus approprié : assainissement des eaux usées, avec une meilleure hygiène alimentaire) et ainsi préserver un capital qui leur serait plus favorable notamment sur le plan digestif. Ce phénomène a été observé, dans une publication qui nous présente le cas d'une femme de 63 ans, sans symptôme de malabsorption et atteinte de MCLa (IgA1) [26]. Dans un autre article portant sur « l'évolution de l'épidémiologie de l'IPSID dans le sud de l'Iran » [59], il a été constaté, au travers de cette étude rétrospective, ayant recensé tous les rapports étiquetés comme IPSID (de mars 1974 à mars 1999) du sud de l'Iran, une diminution de l'incidence de celle-ci au cours de cette période. Les auteurs concluent que cette observation serait en lien avec l'amélioration du système de santé en général (vaccinations...) tout en mettant l'accent sur les efforts consentis contre les agents infectieux notamment au niveau du système digestif. Cette absence de symptomatologie pourrait être aussi la conséquence d'une faible quantité d'Ig anormale observé avec les différents examens réalisés. En effet, l'électrophorèse capillaire ne retrouve pas de pic ni d'augmentation dans les différentes fractions de protéines, l'IES met en évidence des pics « discrets à très discrets » en position bêta et l'immunosélection présente des arcs de migration des chaînes lourdes alpha de longueur très limitée. Cependant, cette absence de symptomatologie, non connue jusque-là, a conduit les cliniciens à demander des avis auprès de collègues afin d'avoir une idée plus éclairée sur ce qu'ils observaient et sur le besoin ou non de réaliser de plus amples investigations. Sur cette base, d'absence de symptomatologie digestive, nos trois patients n'ont pas eu de prise en charge particulière lors de la découverte de cette anomalie immunologique, ce qui peut aisément être compréhensible. Par ailleurs, en relisant les observations de nos trois cas, on ne retrouve pas

un quelconque bénéfice, sur le plan digestif, lors de la prise d'une antibiothérapie mise en place au décours d'une infection, tout au long de leur suivi.

Les analyses électrophorétiques (**Tableau XIII**) ne révélaient pas d'anomalies significatives [60] et il est intéressant de constater que c'est par la réalisation des examens en immunologie que le diagnostic a pu être évoqué (pic en bêta). A la seule lecture de l'électrophorèse, l'on constate que les cas A et C présentent une hypoalbuminémie alors que l'albumine du cas B se situe légèrement à la limite supérieure (à 47,8 pour une norme supérieure à 47,6 g/L). Nos trois cas ont des valeurs normales au niveau des globulines de  $\alpha_1$  à  $\beta$ , bien qu'un pic ait été observé en bêta lors de l'IES (avec même deux pics pour le cas B). Les cas A et B ont des gammaglobulines dans la norme mais le cas C présente « une diminution importante des gammaglobulines » (à 3,4 pour une normale inférieure à 8 g/L). Cela renforce le fait qu'il s'agit d'un diagnostic difficile où doit être pris en compte un ensemble d'éléments (contexte, clinique, biologie), ce qui ne peut se faire sans une étroite collaboration, avec partage des informations, entre les cliniciens et les biologistes. D'autant plus que ce trouble s'incorpore au travers d'un ensemble de paramètres, faisant appel à différents intervenants (pneumologue avec le cas A, hématologue avec le cas B et néphrologue pour le cas C) ce qui élargit le champ des investigations. Dans ce contexte, il est commun de retrouver, sur l'hémogramme, une anémie, comme on le constate avec les cas A et C, par contre, une lymphopénie n'a pas été décrite jusque-là. Si elle ne prend pas l'allure d'un paramètre isolé à chaque fois (on retrouve une anémie et une lymphopénie pour le cas C), son analyse pour le cas B nous apprend qu'elle porte à la fois sur les lymphocytes T et B. Cela pourrait mettre en évidence une anomalie beaucoup plus complexe, pouvant avoir des répercussions sur plusieurs organes et donner ainsi une expression différente de la maladie en fonction du déficit engendré par cette lymphopénie [61] !

### **5.2.3. Parmi la maladie des chaînes lourdes gamma de notre cohorte**

Pour la MCLy, on observe bien l'hétérogénéité rapportée dans la littérature. Tous les cas rapportés ici nous permettent de présenter toutes les situations mises en avant dans les publications. En effet, nous avons trois patients se présentant avec une lymphoprolifération disséminée (comme 61% des descriptions), une patiente avec une lymphoprolifération localisée et deux sans lymphoprolifération apparente qui n'ont pas nécessité de prise en charge.

L'âge moyen de 75 ans (de 57 ans à 89 ans) dans notre cohorte, semble un peu plus âgé que celui décrit dans la littérature. Cela pourrait s'expliquer, comme pour la MCLa, par une amélioration du système de santé actuel, d'où l'apparition des maladies à un âge plus tardif. D'ailleurs ici, on se rapproche plus de l'âge médian retrouvé actuellement lors du diagnostic d'une leucémie lymphoïde chronique.

Au niveau du sex-ratio, on constate la prédominance féminine décrite, avec quatre femmes pour deux hommes dans notre cohorte, pour laquelle il est retrouvé un trouble auto-immun ou dysimmunitaire dans quatre cas sur six (correspondant à plus du 1/3 des cas observés) parmi lequel on retrouve à deux reprises un syndrome de Gougerot Sjögren (cas N°1 et 4) et une sarcoïdose (cas N°3 et 4).

La sarcoïdose « est une affection systémique d'étiologie inconnue, hétérogène par son épidémiologie, sa présentation clinique et son devenir évolutif » [62]. Cependant, si la sarcoïdose, dans la moitié des cas, se caractérise par une évolution spontanément favorable dans les deux ans suivant le diagnostic, dans notre cohorte, on constate que, pour le cas N°3, il y aura une reprise de son atteinte rénale par la sarcoïdose et il en est de même pour le cas N°4, qui lui sera fatale.

Le suivi évolutif est difficilement évaluable et il est bien compliqué d'en tirer des conclusions. Un exemple avec le cas N°3 pour qui il est rapporté une disparition de l'anomalie protéique sous corticothérapie. Cependant, lorsqu'il est constaté une reprise évolutive de sa maladie (récidive sous forme de LLC), il n'y a pas eu alors de demande pour rechercher électrophorétiquement une éventuelle reprise (ou non) de l'anomalie globulinique. Par ailleurs, si l'on considère que les corticoïdes ont eu un effet positif pour faire disparaître cette anomalie, cela devrait se constater avec les cas N°1 et 2, qui ont bénéficié d'une polychimiothérapie contenant des corticoïdes et ayant abouti à une rémission complète. Mais là encore, on ne retrouve pas de trace de recherche électrophorétique post-traitement pour pouvoir conclure. Ce défaut de données, mis en avant ci-dessus, est une des caractéristiques des études rétrospectives d'autant plus remarqué puisqu'il s'agit d'une maladie rare pour laquelle on n'a pas assez de recul pour avoir codifié un suivi.

Le cas N°4 est un cas intéressant, car il nous rapporte une situation particulière. Ce cas a présenté un lymphome non hodgkinien, caractérisé à électrophorèse par deux pics dans la zone des gammes (IgM $\kappa$  et IgG $\kappa$ ), avec une protéinurie de BJ $\kappa$  en juillet 2012. Pour cela, il a bénéficié de 8 cures par R-mini-CHOP. Deux ans après, alors qu'il est considéré en rémission complète, en novembre 2014, on retrouve sur l'électrophorèse, les deux pics en gamma et l'IES identifie alors, en position bêta, un discret pic identifié comme une véritable MCLy. Dans les urines, on retrouve la BJ $\kappa$ . Avec ce cas, on est en présence de la découverte d'une MCL deux ans après un traitement (comprenant entre autre des corticoïdes) pour son lymphome. Mais de nouveau, après cette découverte, il n'a pas été réalisé de suivi électrophorétique alors que ce patient ne décèdera que deux ans après la découverte de cette anomalie. Du coup, on peut formuler comme hypothèse que l'anomalie tricolonale observée (en 2014), accompagnée de cette protéinurie de BJ (peu retrouvée dans la littérature [63] pour la MCLy) soit en fait la continuité de l'anomalie bicolonale observée, en 2012, mais non

résolutive par le traitement instauré dès lors et dans laquelle s'est rajoutée une MCLy, qui pourrait être la traduction de l'émergence d'un sous-clone issu de celui produisant l'IgG kappa après un évènement aboutissant à l'impossibilité de l'appariement de la chaîne légère à la chaîne lourde. Tout cela nous ramènerait à regrouper l'ensemble de notre cohorte sans BJ comme il est constaté pour la MCLy et expliquerait cette anomalie « tricolonale » (non décrite dans la littérature). Par contre il n'est pas possible de dire, actuellement, si cette MCLy provient ou non du clone d'IgGκ que l'on a observé depuis 2012 et en déclin en 2014 (« la protéine monoclonale semble d'abondance nettement diminuée, au point qu'elle ne soit pas aussi clairement visible, comparativement au précédent examen réalisé en juillet 2012 » est-il écrit dans le compte rendu de l'IES).

L'étude des profils électrophorétiques nous permet de remarquer que tous les cas de cette cohorte présentent une hypoalbuminémie (plus ou moins profonde) et quatre cas (du N°3 à 6) ont une hypergammaglobulinémie avec pour le cas N°6, un petit pic en gamma rapide (non décrit lors de son interprétation ci-dessus : « profil hétérogène en gamma ») et deux pics en gamma pour le cas N°4. Pour les cas N°1 et 2, seule l'hypoalbuminémie se dégage du profil électrophorétique et c'est grâce à l'apport de l'IES qu'est retrouvé en  $\beta$  et en  $\alpha_2$  (pour le cas N°2), un pic. Si dans le cas N°1, on se rapproche des valeurs hautes pour les  $\beta$ globulines (trouvées à 9,2 pour des normes supérieures à 9,4 g/L), on se situe bien dans des valeurs « conformes » pour l'adulte, alors que pour le cas N°2, on constate l'inverse ( $\alpha_2$  à 5,1 pour une valeur inférieure normale à 5,1 g/L), alors que l'on a un pic sur l'IES. Il en est de même avec les cas N°3 et 4. Ainsi, seulement deux cas sont en accord entre l'électrophorèse et l'IES ; le cas N°5 en gamma et le cas N°6 avec des  $\beta$ globulines à 11,4 (pour une norme supérieure à 9,4 g/L). Cela montre combien ces techniques sont complémentaires (comme pour la MCLα) car l'électrophorèse capillaire peine à mettre en évidence des globulines tronquées, donc plus légères, moins chargées négativement, avec

surtout des seuils faibles de concentration, au niveau des zones comprises entre les α et βglobulines. Cette caractéristique se rencontre aussi au niveau de leur détection dans les urines, car, à quatre reprises, elles ont été retrouvées dans celles-ci sur les cinq cas où cette analyse a été réalisée.

Les traitements mis en place, de type polychimiothérapie, ont montré une efficacité dans les deux cas atteints de LNH à grandes cellules, car ils ont permis d'obtenir une rémission complète avec même un recul d'au moins six ans (2010 à 2016) pour le cas N°1 (puis perdu de vue suite à un déménagement). Pour les deux cas de LNH à petites cellules, une rémission est observée pendant cinq ans (de 2011 à 2016, date où a été constatée une récidive, sous forme de LLC mais n'ayant pu être pris en charge de façon optimale devant son refus par la patiente) pour le cas N°3 et de 41 mois pour le cas N°4 (de 2013 au 11/2016, date de son décès suite à l'évolutivité de la sarcoïdose).

En étudiant les résultats de la NFS, on constate une lymphopénie dans deux cas (sur trois) pour la MCL $\alpha$  et trois cas (sur six) pour la MCL $\gamma$ . Avec le cas B, on a une lymphopénie profonde portant sur la population CD4+ et B. Pour le cas C, cette lymphopénie est présente dans un contexte d'IRC. Dans la MCL $\gamma$ , la lymphopénie des cas N°1, N°4 et N°5 s'inscrit dans des tableaux auto-immuns ou dysimmunitaires, pourvoyeurs de lymphopénie soit directement soit au travers des traitements qu'ils imposent. Dans un contexte général, les situations où sont rencontrées des lymphopénies [64] peuvent être le reflet d'un processus pathologique très varié et pouvant s'intriquer. Les cellules lymphocytaires font partie du système immunitaire adaptatif dont une partie réside dans les tissus. Bien sûr, ici on peut éliminer les causes primitives puisque notre population présente un âge avancé. Par contre, à cet âge, on pourra plus penser aux causes secondaires dues notamment aux carences (en zinc) ou à la dénutrition par exemple. Cependant, on ne retrouve pas, d'après leurs données cliniques, un état de dénutrition, avec un indice de masse corporelle de 24 pour le cas N°1,

de 27,4 pour le cas N°4 et 22 pour le cas N°5. Une redistribution des lymphocytes vers le secteur tissulaire peut expliquer cette déplétion sanguine notamment au cours d'états infectieux, de granulomatose comme avec la sarcoïdose. Or, il se trouve, dans notre cohorte, un autre cas présentant une sarcoïdose mais là, sans lymphopénie. Là encore, pour ce paramètre, il est bien difficile de lui attribuer un caractère commun, pouvant être reproductible à l'ensemble de nos cas. Aussi, on ne peut que constater que sur nos neuf cas, il est retrouvé une lymphopénie chez plus de la moitié des cas (5 au total), alors coïncidence ou pas, il semblait important de signaler cette observation puisqu'on ne la mentionne pas dans la littérature. Par ailleurs, cela permet de constater que si elle est présente, alors elle ne masquera pas la possibilité de diagnostiquer une MCL.

## 5.2.4. Synthèse

En ce qui concerne la MCL $\mu$ , elle demeure rare à ce jour, mais son tableau clinique semblerait être plus homogène en comprenant un ensemble de critères. Si l'on reprend les 18 premiers cas analysés dans la thèse du Dr Richard UNGVARSKY (**annexe II**), on constate que cela touche légèrement plus les femmes que les hommes (11♀ pour 8♂), pour un âge moyen de 58 ans (de 37 ans à 80 ans), se présentant cliniquement avec une splénomégalie (15 cas sur 16) plus ou moins associée à une hépatomégalie et une adénomégalie périphérique peu ou pas présente. A la biologie, on constate une anémie dans 15 cas sur 16, une électrophorèse normale dans 6 cas sur 10 ou une augmentation diffuse essentiellement au niveau des α2 globulines, avec une protéinurie de BJ (11 cas sur 17) quasi exclusivement de type κ. Au niveau du myélogramme, un cytologiste ne manquera pas de remarquer des plasmocytes vacuolés (12 cas sur 13), le tout souvent associés au diagnostic de LLC (dans 9 cas sur 14) ou du moins avec une prolifération lymphocytaire (dans 13 cas sur 14) sans

pouvoir affirmer une authentique LLC. Par ailleurs, son étude, a permis la compréhension de mécanismes liés aux immunoglobulines [65] plus généralement.

Les caractéristiques de la cohorte angevine pour la MCLa sont loin des caractères décrits dans la littérature jusque-là, cependant il s'agit d'une population d'origine géographiquement différente, bénéficiant d'une meilleure condition socio-économique avec une faible quantité d'Ig anormale.

Avec la MCLy on se perd à rechercher des caractéristiques communes devant cette hétérogénéité qui la caractérise, aussi l'on peut se demander s'il s'agit bien d'une entité à part entière ? Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, des études, tournés vers de nouvelles explorations et de nouveaux examens, comme la génétique, ont été menées. C'est ainsi que l'on s'est aperçu que la MCLy ne présentait pas la mutation (MYD88 L265p) associée aux lymphomes lymphoplasmocytaires [66], montrant ainsi une caractéristique propre à cette maladie. C'est d'ailleurs, le parti pris par l'OMS, qui tout au long de son travail, a permis d'édifier la nouvelle classification des hémopathies lymphoïdes en 2016 (dont fait partie la MCL) en lui attribuant une codification CIM propre.

## CONCLUSION

La MCL fait partie des hémopathies malignes lymphoprolifératives B matures. Elle est caractérisée par la production d'une Ig incomplète, ne possédant qu'une partie de chaîne lourde (constante) sans chaînes légères et excrétée par les plasmocytes. Si l'on connaît cinq classes d'Ig, on ne retrouve que trois MCL ( $\alpha$ ,  $\gamma$  et  $\mu$ ). L'argument de prévalence (maladie exceptionnelle et classes IgD et IgE les moins représentées) expliquerait cet état de fait, à l'exception d'un seul cas de MCL $\delta$  rapporté en 1980.

On retrouve une caractéristique clinique en fonction des différents types d'Ig anormales observées. La MCL $\alpha$  se présente avec une symptomatologie en relation avec le système muqueux dont en chef de file, le système digestif (grêlique). La MCL $\gamma$ , plus représentée par les sujets féminins, est observée au cours d'un tableau plus général, systémique et immunologique, lui donnant une grande hétérogénéité clinique. La MCL $\mu$ , la plus rare d'entre elles, est décrite avec une clinique de type prolifération hématologique lymphocytaire : splénomégalie, hépatomégalie, plasmocytes vacuolés. Trois types de MCL pour trois tableaux cliniques, mais avec un mode de découverte biologique commun : l'électrophorèse, suivie du typage de l'immunoglobuline monoclone anormale par l'immunofixation et la mise en évidence de sa particularité d'être non liée avec des chaînes légères par l'immunosélection.

Le laboratoire d'immunologie et d'allergologie du CHU d'Angers, référent dans le domaine, a permis le diagnostic (entre 2004 et 2017) d'au moins neuf cas de patients atteints de MCL. Ce travail a consisté à retracer l'histoire clinique de ces patients et de les confronter aux données collectées dans la littérature sur le sujet. Si l'on peut critiquer la méthodologie rétrospective de cette analyse face au manque de certaines données, cependant, devant le caractère rare de cette anomalie, il était difficile de faire autrement. Ainsi, nous avons pu

constituer une cohorte de trois cas pour la MCL $\alpha$ , six cas pour la MCL $\gamma$ , dont les sérum (en date du diagnostic de l'anomalie immunoglobulinique) ont été repris pour combler une partie des analyses manquantes. Si aucun cas de MCL $\mu$  n'a pu être rapporté au cours de cette période, le laboratoire a déjà apporté sa contribution en rapportant la description du 18ème cas (au décours d'une étude antérieure à la réalisation de cette thèse).

Les trois cas angevins pour la MCL $\alpha$  ne retrouvent pas les données de la littérature tant pour l'épidémiologie que pour la clinique. En effet, notre population est nettement plus âgée que celle décrite dans la littérature et ne semble pas présenter de symptomatologie digestive « bruyante ». Si ce phénomène a commencé à être rapporté, il est nécessaire qu'il soit confirmé et analysé notamment au travers d'études prospectives. Notre cohorte est représentée par une population différente de celle que l'on retrouve habituellement, cela permet d'étendre, plus largement, nos connaissances afin de n'être plus limitée au bassin méditerranéen et Moyen-Orient. On doit également souligner le caractère minime du pic.

Avec la MCL $\gamma$ , si l'on note un âge légèrement plus avancé (moyenne de 73 ans) dans notre cohorte par rapport à ce qui est décrit, on remarque qu'elle présente les caractéristiques rencontrées au décours de cette anomalie. De plus, même si elle se veut peu nombreuse, elle nous permet d'exposer les trois situations constatées dans la littérature.

L'analyse électrophorétique de ce trouble nous a permis de constater toute la difficulté rencontrée pour le diagnostiquer. D'autant que si la présence d'un pic légitime la réalisation d'examens complémentaires (voir recommandation HAS [58]), bien souvent cette immunoglobuline anormale se « cache » dans des fractions de protéines bien vastes (allant des  $\alpha_2$  aux gammaglobulines), avec de faibles concentrations donc sans présenter, bien

trop souvent, le moindre pic. D'où toute l'importance d'une étroite collaboration entre les cliniciens et biologistes. Aussi, il est d'un bon usage que ces analyses soient réalisées auprès du même établissement (même si l'accréditation s'emploie à lisser ces différences).

Un paramètre biologique a été remarqué dans l'étude de notre cohorte concernant les lymphocytes. Une lymphopénie a été constatée à cinq reprises. Si, certes, il n'est nul doute qu'elle soit le reflet d'un trouble immunologique, il serait bon de voir si l'on observe cela dans les cas à décrire.

Enfin, il est intéressant de constater que cette anomalie protéique bénéficie des avancées techniques issues d'autres domaines comme la génétique, mais pourquoi pas aussi, avec la biologie moléculaire, afin de pouvoir identifier des marqueurs, retrouver des caractéristiques distinctes (on a déjà mis en évidence un problème au niveau des réarrangements des gènes). Ce qui ne manquera pas, en retour, de nous permettre d'améliorer nos connaissances actuelles sur les Ig.

Ainsi, ces 9 nouveaux cas, issus de la cohorte angevine, viennent s'ajouter à ceux recensés par la littérature et apportent des informations complémentaires qui demandent à être confirmées et analysées au travers d'autres études sur le sujet.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Steven H. Swerdlow et al., "The 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms," *Blood* 127, no. 20 (2016): 2375–2390.
2. J. A. Vilpo et al., "δ-Heavy Chain Disease," *Clinical Immunology and Immunopathology* 17, no. 4 (December 1, 1980): 584–94, [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(80\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0090-1229(80)90154-3).
3. R. R. Porter, "The Hydrolysis of Rabbit γ-Globulin and Antibodies with Crystalline Papain," *Biochemical Journal* 73, no. 1 (September 1959): 119–27.
4. F. W. Putnam et al., "Complete Amino Acid Sequence of the Mu Heavy Chain of a Human IgM Immunoglobulin," *Science (New York, N.Y.)* 182, no. 4109 (October 19, 1973): 287–91.
5. "Dyscrasies Plasmocytaires .Pdf," accessed October 3, 2017, <https://www.decitre.fr/media/pdf/feuilletage/9/7/8/2/2/9/4/7/9782294730962.pdf>.
6. "07-Immunoglobulines\_M1\_2009.Pdf," accessed October 19, 2017, [http://allergo.lyon.inserm.fr/M1\\_2009-2010/07-Immunoglobulines\\_M1\\_2009.pdf](http://allergo.lyon.inserm.fr/M1_2009-2010/07-Immunoglobulines_M1_2009.pdf).
7. Collège des Enseignants d'Immunologie, *Méthodes en immunologie: Des principes à la bonne application* (Elsevier Masson, 2014).
8. D. S. J. Gale, J. M. B. Versey, and John R. Hobbs, "Rocket Immunoselection for Detection of Heavy-Chain Diseases," *Clinical Chemistry* 20, no. 10 (October 1, 1974): 1292–94.
9. Céline Beauvillain et al., "Immunoglobulines monoclonautes : méthodes diagnostiques en 2011," <http://www.em-premium.com/data/revues/1773035X/00410433/55/>, June 23, 2011, <http://www.em-premium.com.buadistant.univ-angers.fr/article/297754/resultat recherche/4>.

10. W F Doe, F Danon, and M Seligmann, "Immunodiagnosis of Alpha Chain Disease.," *Clinical and Experimental Immunology* 36, no. 2 (May 1979): 189–97.
11. M. Seligmann et al., "Alpha-Chain Disease: A New Immunoglobulin Abnormality," *Science (New York, N.Y.)* 162, no. 3860 (December 20, 1968): 1396–97.
12. Dietlind L. Wahner-Roedler and Robert A. Kyle, "Heavy Chain Diseases," *Best Practice & Research Clinical Haematology*, Advances in the Biology and Management of Plasma Cells, 18, no. 4 (December 1, 2005): 729–46, <https://doi.org/10.1016/j.beha.2005.01.029>.
13. S. Tabbane et al., "Mediterranean Lymphomas with Alpha Heavy Chain Monoclonal Gammopathy," *Cancer* 38, no. 5 (November 1976): 1989–96.
14. Marc Lecuit, Felipe Suarez, and Olivier Lortholary, "[Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*]," *Medecine Sciences: M/S* 20, no. 6–7 (July 2004): 638–40, <https://doi.org/10.1051/medsci/2004206-7638>.
15. A. Ruskoné-Fourmestraux and J.-C. Rambaud, "Maladie des chaînes alpha," <http://www.em-premium.com/data/traites/es/09-50954/>, October 5, 2009, <http://www.em-premium.com.buadistant.univ-angers.fr/article/227451/resultatrecherche/7>.
16. F. Ben-Ayed et al., "Treatment of Alpha Chain Disease. Results of a Prospective Study in 21 Tunisian Patients by the Tunisian-French Intestinal Lymphoma Study Group," *Cancer* 63, no. 7 (April 1, 1989): 1251–56.
17. A. Galian et al., "Pathological Study of Alpha-Chain Disease, with Special Emphasis on Evolution," *Cancer* 39, no. 5 (May 1977): 2081–2101.
18. J. C. Rambaud et al., "Immunoproliferative Small Intestinal Disease (IPSID): Relationships with Alpha-Chain Disease and 'Mediterranean' Lymphomas," *Springer Seminars in Immunopathology* 12, no. 2–3 (1990): 239–50.
19. J. C. Rambaud et al., "[Alpha-chain disease]," *Presse Medicale (Paris, France)*: 1983) 14, no. 29 (September 7, 1985): 1551–56.

20. M. Seligmann et al., "Heavy Chain Diseases: Current Findings and Concepts," *Immunological Reviews* 48 (1979): 145–67.
21. "La Maladie Des Chaînes Alpha. MS\_1985\_7\_358.Pdf," accessed November 13, 2017, [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3379/MS\\_1985\\_7\\_358.pdf?sequence=1](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/3379/MS_1985_7_358.pdf?sequence=1)
22. M. Bentaboulet et al., "Genomic Alterations in a Case of Alpha Heavy Chain Disease Leading to the Generation of Composite Exons from the JH Region," *European Journal of Immunology* 19, no. 11 (November 1989): 2093–98, <https://doi.org/10.1002/eji.1830191119>.
23. "Maladie Des Chaînes Alpha et Lymphomes Apparentés.Pdf," accessed November 22, 2017, <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/5141.pdf>.
24. M. Cammoun et al., "Immunoproliferative Small Intestinal Disease without Alpha-Chain Disease: A Pathological Study," *Gastroenterology* 96, no. 3 (March 1989): 750–63.
25. J. A. Faux et al., "An Alpha Heavy Chain Abnormality in a Child with Hypogammaglobulinemia," *Clinical Immunology and Immunopathology* 1, no. 2 (January 1973): 282–90.
26. J. Menárguez Palanca, J. C. Tardío Dovao, and R. Pérez Fernández, "[Non-Mediterranean lymphoma producing heavy alpha chains]," *Medicina Clinica* 93, no. 14 (November 4, 1989): 543–45.
27. J. W. Stoop et al., "Alpha-Chain Disease with Involvement of the Respiratory Tract in a Dutch Child," *Clinical and Experimental Immunology* 9, no. 5 (November 1971): 625–35.
28. E. C. Franklin et al., "HEAVY CHAIN DISEASE- A NEW DISORDER OF SERUM GAMMA-GLOBULINS: REPORT OF THE FIRST CASE," *The American Journal of Medicine* 37 (September 1964): 332–50.
29. Giada Bianchi et al., "The Heavy Chain Diseases: Clinical and Pathologic Features," *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 28, no. 1 (January 2014): 45–53.

30. Dietlind L. Wahner-Roedler et al., "Gamma-Heavy Chain Disease: Review of 23 Cases," *Medicine* 82, no. 4 (July 2003): 236–50, <https://doi.org/10.1097/01.md.0000085058.63483.7f>.
31. J. P. Fermand et al., "Gamma Heavy Chain 'Disease': Heterogeneity of the Clinicopathologic Features. Report of 16 Cases and Review of the Literature," *Medicine* 68, no. 6 (November 1989): 321–35.
32. "Gamma Heavy Chain Disease: Practice Essentials, Pathophysiology, Epidemiology," January 17, 2017, <https://emedicine.medscape.com/article/200675-overview>.
33. J. D. Tissot et al., "Electrophoretic Analyses in a Case of Monoclonal Gamma Chain Disease," *Electrophoresis* 19, no. 10 (July 1998): 1771–73, <https://doi.org/10.1002/elps.1150191038>.
34. R. A. Kyle, R. A. Robinson, and J. A. Katzmann, "The Clinical Aspects of Biclonal Gammopathies. Review of 57 Cases," *The American Journal of Medicine* 71, no. 6 (December 1981): 999–1008.
35. J. P. Lebreton et al., "Deleted IgG1 and IgG2 H Chains in a Patient with an IgG Subclass Imbalance," *Clinical and Experimental Immunology* 47, no. 1 (January 1982): 206–16.
36. Hina Takano et al., "Combination of Rituximab and Chemotherapy Showing Anti-Tumor Effect in Gamma Heavy Chain Disease Expressing CD20," *American Journal of Hematology* 83, no. 12 (December 2008): 938–39, <https://doi.org/10.1002/ajh.21284>.
37. Daichi Inoue et al., "Successful Treatment of  $\gamma$ -Heavy-Chain Disease with Rituximab and Fludarabine," *Acta Haematologica* 128, no. 3 (2012): 139–43, <https://doi.org/10.1159/000339097>.
38. G. Husby et al., "Chronic Arthritis and Gamma Heavy Chain Disease: Coincidence or Pathogenic Link?," *Scandinavian Journal of Rheumatology* 27, no. 4 (1998): 257–64.

39. G. Husby, "Is There a Pathogenic Link between Gamma Heavy Chain Disease and Chronic Arthritis?," *Current Opinion in Rheumatology* 12, no. 1 (January 2000): 65–70.
40. M. Cogné et al., "Structurally Abnormal Immunoglobulins in Human Immunoproliferative Disorders," *Blood* 79, no. 9 (May 1, 1992): 2181–95.
41. Shannon Bieliauskas et al., "Gamma Heavy-Chain Disease: Defining the Spectrum of Associated Lymphoproliferative Disorders through Analysis of 13 Cases," *The American Journal of Surgical Pathology* 36, no. 4 (April 2012): 534–43, <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318240590a>.
42. H. S. Ballard et al., "A New Variant of Heavy-Chain Disease (Mu-Chain Disease)," *The New England Journal of Medicine* 282, no. 19 (May 7, 1970): 1060–62, <https://doi.org/10.1056/NEJM197005072821902>.
43. F. A. Forte et al., "Heavy Chain Disease of the Gamma (Gamma M) Type: Report of the First Case," *Blood* 36, no. 2 (August 1970): 137–44.
44. Giada Bianchi, "Mu heavy chain disease," June 2016 <http://atlasgeneticsoncology.org/Anomalies/MuHeavyChainID1740.html>.
45. J. Bonhomme et al., "MU-Chain Disease in an African Patient," *Blood* 43, no. 4 (April 1974): 485–92.
46. D. L. Wahner-Roedler and R. A. Kyle, "Mu-Heavy Chain Disease: Presentation as a Benign Monoclonal Gammopathy," *American Journal of Hematology* 40, no. 1 (May 1992): 56–60.
47. Koji Kinoshita et al., "Mu-Heavy Chain Disease Associated with Systemic Amyloidosis," *Hematology (Amsterdam, Netherlands)* 9, no. 2 (April 2004): 135–37, <https://doi.org/10.1080/10245330410001671561>.

48. Lucien Courtois and Pierre Sujobert, "Morphologic Features of  $\mu$ -Heavy-Chain Disease," *Blood* 130, no. 4 (July 27, 2017): 558–558, <https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-781344>.
49. Konstantinos Liapis and John Apostolidis, "Empty, but Heavy, Plasma Cells," *Blood* 120, no. 22 (November 22, 2012): 4282–4282, <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-443119>.
50. Dorothea Zucker-Franklin and Edward C. Franklin, "Ultrastructural and Immunofluorescence Studies of the Cells Associated With M-Chain Disease," *Blood* 37, no. 3 (March 1, 1971): 257–71.
51. V. Maisnar et al., "Capillary Immunotyping Electrophoresis and High Resolution Two-Dimensional Electrophoresis for the Detection of Mu-Heavy Chain Disease," *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 389, no. 1–2 (March 2008): 171–73, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.10.035>.
52. J. L. Preud'homme et al., "Cast Nephropathy in Mu Heavy Chain Disease," *Clinical Nephrology* 48, no. 2 (August 1997): 118–21.
53. A. Bakhshi et al., "A DNA Insertion/Deletion Necessitates an Aberrant RNA Splice Accounting for a Mu Heavy Chain Disease Protein," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 83, no. 8 (April 1986): 2689–93.
54. Machi Yanai et al., "Successful Treatment of M-Heavy Chain Disease with Fludarabine Monophosphate: A Case Report," *International Journal of Hematology* 79, no. 2 (April 1, 2004): 174–77, <https://doi.org/10.1532/IJH97.03053>.
55. Nick R. Anthonisen, "Les Études Rétrospectives," *Canadian Respiratory Journal: Journal of the Canadian Thoracic Society* 16, no. 4 (2009): 117–18.

56. "Abc-284520-Norme\_nf\_en\_iso\_15189\_analyse\_comparative\_avec\_le\_gbea\_et\_mise\_en\_place\_du\_nouveau\_referentiel--WoxNK38AAQEAAGdGBQ4AAAAR-a.Pdf," accessed February 20, 2018, <http://www.jle.com/download/abc-284520>.
57. Viggo Jönsson et al., " $\mu$ -Chain Disease in a Case of Chronic Lymphocytic Leukaemia and Malignant Histiocytoma," *Scandinavian Journal of Haematology* 16, no. 3 (March 1, 1976): 209–17, <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1976.tb01140.x>.
58. "Quand\_prescrire\_une\_electrophorese\_des\_proteines\_seriques\_eps\_et\_conduite\_a\_tenir\_en\_cas\_d'une\_immunoglobuline\_monoclone.Pdf," accessed February 26, 2018, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/quand\\_prescrire\\_une\\_electrophorese\\_des\\_proteines\\_seriques\\_eps\\_et\\_conduite\\_a\\_tenir\\_en\\_cas\\_d'une\\_immunoglobuline\\_monoclone.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/quand_prescrire_une_electrophorese_des_proteines_seriques_eps_et_conduite_a_tenir_en_cas_d'une_immunoglobuline_monoclone.pdf).
59. K. B. Lankarani et al., "Changing Epidemiology of IPSID in Southern Iran," *Gut* 54, no. 2 (February 2005): 311–12, <https://doi.org/10.1136/gut.2004.050526>.
60. Kaïss Lassoued and Paul Coppo, "Conduite à Tenir Devant Une Hypogammaglobulinémie," *Médecine Thérapeutique* 7, no. 9 (December 22, 2001): 694–99.
61. A. Kharazmi et al., "T and B Lymphocytes in Alpha-Chain Disease.," *British Journal of Cancer* 37, no. 1 (January 1978): 48–54.
62. "Item\_207\_SARCOIDOSE-d.Pdf," accessed February 27, 2018, [http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item\\_207\\_SARCOIDOSE-d.pdf](http://cep.splf.fr/wp-content/uploads/2017/04/item_207_SARCOIDOSE-d.pdf).
63. W Feremans, M Caudron, and C Bieva, "A Case of Gamma 3 Heavy Chain Disease with Vacuolated Plasma Cells: A Clinical, Immunological, and Ultrastructural Study.," *Journal of Clinical Pathology* 32, no. 4 (April 1979): 334–43.
64. A. Régent et al., "Démarche diagnostique devant une lymphopénie : quand penser à la lymphopénie CD4 + idiopathique ?," <http://www.em-premium.com/data/revues/>

02488663/v33i11/S0248866312004894/, October 25, 2012, <http://www.em-premium.com.buadistant.univ-angers.fr/article/762254/resultatrecherche/1>.

65. G Köhler et al., "Deletions in Immunoglobulin Mu Chains.," *The EMBO Journal* 1, no. 5 (1982): 555–63.
66. Fatima Hamadeh et al., "Gamma Heavy Chain Disease Lacks the MYD88 L265p Mutation Associated with Lymphoplasmacytic Lymphoma," *Haematologica* 99, no. 9 (September 1, 2014): e154–55, <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.108688>.

## **LISTE DES FIGURES**

<b>Figure 1:</b> Correspondance entre certaines étapes de la différenciation B et les lymphomes correspondants .....	<b>3</b>
<b>Figure 2:</b> Structure d'une immunoglobuline. Exemple d'une immunoglobuline G.....	<b>6</b>
<b>Figure 3:</b> Les immunoglobulines appartiennent à la fraction γ des protéines sériques .....	<b>7</b>
<b>Figure 4:</b> Analyse combinée immuno-électrophorèse/immunofixation. ....	<b>8</b>
<b>Figure 5:</b> Immunosélection d'une maladie des chaînes lourdes gamma .....	<b>10</b>
<b>Figure 6:</b> Représentation schématique de la structure d'une molécule d'immunoglobuline (appartenant à la sous-classe IgA1) comparée à la structure d'une protéine de maladie des chaînes lourdes alpha. ....	<b>14</b>
<b>Figure 7:</b> Représentation schématique de la structure de certaines protéines dans la maladie des chaînes lourdes, comparées à des chaînes lourdes normales de même classe ou sous-classe .....	<b>14</b>
<b>Figure 8:</b> Suppressions de diverses protéines dans la maladie des chaînes lourdes gamma par rapport à celle des chaînes normales .....	<b>20</b>
<b>Figure 9:</b> Structure de diverses chaînes d'immunoglobulines anormales rapportées par rapport à celle des chaînes lourdes (H) et légères (L) normales.....	<b>23</b>
<b>Figure 10:</b> Caractéristiques morphologiques de la maladie de la chaîne lourde mu.....	<b>26</b>
<b>Figure 11:</b> Des plasmocytes vides dans la maladie des chaînes lourdes mu. ....	<b>26</b>
<b>Figure 12:</b> Suppressions de diverses protéines dans la maladie des chaînes lourdes mu par rapport à celle des chaînes normales.....	<b>28</b>
<b>Figure 13:</b> Structure d'un gène codant pour une protéine de la maladie des chaînes lourdes mu par rapport à celle du gène mu normal.....	<b>28</b>
<b>Figure 14:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas A .....	<b>57</b>

<b>Figure 15:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas B .....	<b>57</b>
<b>Figure 16:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas C .....	<b>58</b>
<b>Figure 17:</b> Profil électrophorétique du cas A (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>59</b>
<b>Figure 18:</b> Profil électrophorétique du cas B (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>59</b>
<b>Figure 19:</b> Profil électrophorétique du cas C (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>60</b>
<b>Figure 20:</b> Immunosélection des patients pour la maladie des chaînes lourdes alpha. ....	<b>61</b>
<b>Figure 21:</b> Profil électrophorétique du cas N°1 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>63</b>
<b>Figure 22:</b> Profil électrophorétique du cas N°2 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>63</b>
<b>Figure 23:</b> Profil électrophorétique du cas N°3 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>64</b>
<b>Figure 24:</b> Profil électrophorétique du cas N°4 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>64</b>
<b>Figure 25:</b> Profil électrophorétique du cas N°5 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>65</b>
<b>Figure 26:</b> Profil électrophorétique du cas N°6 (électrophorèse capillaire avec Capillarys® de Sebia). .....	<b>65</b>
<b>Figure 27:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas N°1.....	<b>67</b>
<b>Figure 28:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas N°2.....	<b>67</b>
<b>Figure 29:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas N°3.....	<b>67</b>
<b>Figure 30:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas N°4. ....	<b>68</b>

<b>Figure 31:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas N°5.....	<b>68</b>
<b>Figure 32:</b> Immunoélectrophorèse sérique du cas N°6.....	<b>68</b>
<b>Figure 33:</b> Immunosélection des patients pour la maladie des chaînes lourdes gamma (sauf pour les cas N°1 et 6 dont leur regraphie ne permettaient pas d'être lisible). .....	<b>70</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b>Tableau I:</b> Caractéristiques des maladies de la chaîne lourde issues de la littérature.....	<b>31</b>
<b>Tableau II:</b> Comparatif MCL $\alpha$ issue de la littérature avec la description du cas A .....	<b>34 &amp; 35</b>
<b>Tableau III:</b> Comparatif MCL $\alpha$ issue de la littérature avec la description du cas B ...	<b>36 &amp; 37</b>
<b>Tableau IV:</b> Comparatif MCL $\alpha$ issue de la littérature avec la description du cas C .....	<b>39</b>
<b>Tableau V:</b> Récapitulatif des cas angevins pour la MCL $\alpha$ .....	<b>40</b>
<b>Tableau VI:</b> Comparatif MCL $\gamma$ issue de la littérature avec la description du cas N°1. ....	<b>42</b>
<b>Tableau VII:</b> Comparatif MCL $\gamma$ issue de la littérature avec la description du cas N°2.....	<b>44</b>
<b>Tableau VIII:</b> Comparatif MCL $\gamma$ issue de la littérature avec la description du cas N°3 .....	<b>47</b>
<b>Tableau IX:</b> Comparatif MCL $\gamma$ issue de la littérature avec la description du cas N°4. ....	<b>49</b>
<b>Tableau X:</b> Comparatif MCL $\gamma$ issue de la littérature avec la description du cas N°5 .....	<b>52</b>
<b>Tableau XI:</b> Comparatif MCL $\gamma$ issue de la littérature avec la description du cas N°6. ....	<b>54</b>
<b>Tableau XII:</b> Récapitulatif des cas angevins pour la MCL $\gamma$ .....	<b>55</b>
<b>Tableau XIII:</b> Récapitulatif « électrophorétique » des trois cas de maladie des chaînes lourdes alpha.....	<b>60</b>
<b>Tableau XIV:</b> Récapitulatif « électrophorétique » des six cas de maladie des chaînes lourdes gamma .....	<b>66</b>

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	
<b>RÉSUMÉ.....</b>	1
<b>INTRODUCTION.....</b>	2
<b>DÉFINITION .....</b>	3
<b>1. Caractéristiques des immunoglobulines sériques .....</b>	4
1.1.Découverte .....	4
1.2.Fonction.....	4
1.3.Structure .....	5
1.4.Mise en évidence.....	7
<b>2. Les immunoglobulines dans la maladie des chaînes lourdes - Revue de la littérature.....</b>	9
2.1.Diagnostic.....	9
2.2.Maladie des chaînes lourdes alpha .....	11
2.2.1.Généralités .....	11
2.2.2.Caractéristiques clinico-pathologiques .....	12
2.2.3.Caractéristiques de cette immunoglobuline A pathologique.....	13
2.2.4.Évolution et traitement .....	15
2.2.5.Discussion.....	16
2.3.Maladie des chaînes lourdes gamma .....	17
2.3.1.Généralités .....	17
2.3.2.Caractéristiques clinico-pathologiques .....	17
2.3.3.Caractéristiques de cette immunoglobuline G pathologique .....	19
2.3.4.Évolution et traitement .....	21
2.3.5.Discussion.....	21
2.4.Maladie des chaînes lourdes mu .....	24
2.4.1.Généralités .....	24
2.4.2.Caractéristiques clinico-pathologiques .....	24
2.4.3.Caractéristiques de cette immunoglobuline M pathologique .....	27
2.4.4.Évolution et traitement .....	29
2.4.5.Discussion.....	29
2.5.Tableau synthétique.....	31
<b>3. Description de la cohorte angevine (inscrite au registre CNIL n°2017-009 [annexe I]).....</b>	32
<b>3.1.Patients angevins présentant une maladie des chaînes lourdes alpha (cas A, B et C) .....</b>	33
3.1.1.Cas A .....	33
3.1.2.Cas B .....	35
3.1.3.Cas C .....	37
3.1.4.Synthèse .....	40
<b>3.2.Patients angevins présentant une maladie des chaînes lourdes gamma (cas N°1 à 6) .....</b>	41
3.2.1.Cas N°1 .....	41
3.2.2.Cas N°2.....	43

3.2.3.Cas N°3.....	45
3.2.4.Cas N°4.....	48
3.2.5.Cas N°5.....	50
3.2.6.Cas N°6.....	53
3.2.7.Synthèse .....	55
<b>4. Caractéristiques de la cohorte angevine .....</b>	<b>56</b>
<b>4.1.Mode de recueil des données .....</b>	<b>56</b>
<b>4.2.Caractéristiques angevines pour la maladie des chaînes lourdes alpha...</b>	<b>56</b>
4.2.1.Éléments semblables .....	56
4.2.2.Éléments dissemblables .....	58
4.2.3.Remarques .....	61
<b>4.3.Caractéristiques angevines pour la maladie des chaînes lourdes gamma</b>	<b>62</b>
4.3.1.Généralités .....	62
4.3.2.Électrophorèses .....	62
4.3.3.Remarques .....	70
<b>5. Discussion .....</b>	<b>71</b>
<b>5.1.Au niveau méthodologique.....</b>	<b>71</b>
<b>5.2.Au niveau des caractéristiques de la cohorte angevine.....</b>	<b>72</b>
5.2.1.Généralités .....	72
5.2.2.Parmi la maladie des chaînes lourdes alpha de notre cohorte.....	74
5.2.3.Parmi la maladie des chaînes lourdes gamma de notre cohorte .....	77
5.2.4.Synthèse .....	81
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>86</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>94</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>97</b>
<b>TABLE DES MATIERES.....</b>	<b>98</b>
<b>ANNEXES I .....</b>	<b>I</b>
<b>ANNEXES II .....</b>	<b>III</b>

# ANNEXES I - REGISTRE CNIL N°2017-009

## CHU Angers - Registre CNIL

### Traitements à finalité recherche ou réalisés dans le cadre de la recherche

Traitement n° 2017-009	CHAINES_LOURDES
Date d'inscription dans le registre	20/04/2017
Type de déclaration	Déclaration normale
Titre de la recherche	Maladie des chaînes lourdes : confrontation des données de la cohorte Angevine à celles de la littérature.
Objectifs de la recherche	La cohorte Angevine, dont le diagnostic a été apporté par le laboratoire, correspond-elle aux données scientifiques connues sur la maladie des chaînes lourdes (MCL) ?
Type de recherche	Observationnelle/rétrospective/Mono Centrique
Date ou année de mise en œuvre	2017
Patients/personnes concernées	Environ 20 Patients MCL ou suspect de MCL diagnostiqués au CHU sur la période 2004 à 2017
Récupération de données auprès du médecin traitant/spécialiste de ville/autre centre hospitalier impliqué dans le suivi	NON Si oui description des modalités de récupération des données
Contact prévu avec le patient en dehors des consultations/hospitalisations liées à la prise en charge	NON Si oui, description des modalités d'information du patient et de récupération des données
Service chargé de la mise en œuvre et du droit d'accès	Dr CHEVAILLER Alain, laboratoire d'immunologie et d'allergologie, PBH, CHU d'Angers. Thèse de Nicolas Samuel
Modalité d'information des patients sur le traitement réalisé	dérogation d'information
Logiciels utilisés	Fichier Excel constitué par extraction des données de GLIMS Cyberlab et Crossway
Mesures de contrôle d'accès	Fichier Données stockées dans un dossier à accès restreint sur disque G:\ du service
Données traitées	
Données d'identification	N° d'ordre <i>Sauf autorisation express les données traitées ne doivent pas contenir le nom, le prénom et la date de naissance complète des patients</i>
Données recueillies	<input checked="" type="checkbox"/> Données de santé (soins, traitement, examens, atcd,...) <input checked="" type="checkbox"/> Origine ethnique <input type="checkbox"/> Analyses génétiques <input checked="" type="checkbox"/> Situation familiale <input type="checkbox"/> Situation économique et financière <input checked="" type="checkbox"/> Vie professionnelle <input type="checkbox"/> Consommation tabac, alcool, drogues <input type="checkbox"/> dépendance, assistance, exer. physique, régime et comp. Alim. <input checked="" type="checkbox"/> mode de vie/lieu de vie <input type="checkbox"/> Vie sexuelle <input type="checkbox"/> Autres données : [ ]
Liste de correspondance	OUI conservée jusqu'à publication des données <i>La liste de correspondance doit être détruite après publication. La liste de correspondance sert à revenir au dossier patient pour le contrôle des données. Elle contient le nom/prénom/ddn des patients. Elle est conservée à part de la base de données et ne DOIT PAS quitter les disques durs du réseau de l'établissement</i>
Destinataire des données	
Interne	OUI Les données sont utilisées uniquement au sein du service et ne font pas l'objet d'une transmission à l'extérieur de l'établissement
Externe au CHU	NON
Durée de conservation (avant archivage)	5 ans après publication des résultats

Signature du responsable du projet  
Dr Chevailier 20/04/2017

Signature du responsable de la base de données  
Nicolas Samuel

### Rappels concernant la création des bases de données recherche

#### Multicentrique versus Monocentrique

Tous les projets visant à réunir les données de plusieurs centres ou à récupérer des données venant des médecins traitants ou des spécialistes de ville font l'objet d'autorisations spécifiques (Avis CCTIRS + demande d'autorisation recherche CNIL).

Si vous êtes concernés, merci de prendre contact avec le responsable CNIL recherche dès l'élaboration du projet.

#### Identification des patients

Sauf autorisation expresse, les bases de données recherche ne doivent pas contenir :

- \* Le nom
- \* Le prénom
- \* La date de naissance des patients

Les patients sont identifiés à l'aide d'un n° d'ordre

Une liste de correspondance peut être conservée dans le service sous la responsabilité de l'investigateur principal ou du porteur du projet. Cette liste ne doit pas être communiquée ni stockée dans la base de données recherche.

#### Emplacement des bases de données

Bien que rendues confidentielles par la suppression des nom/prénom/date de naissance, l'identification des personnes reste possible soit du fait de la rareté des cas soit par le croisement avec d'autres données.

En conséquence, une vigilance particulière doit être accordée à la gestion de ces données et des mesures doivent être prises pour éviter leur dispersion.

Les bases de données doivent être installées sur un des disques réseau de l'établissement dans un dossier partagé à accès restreint (dossier du service sous G: ou dossier partagé sous t:\partages).

Les bases de données recherche ne doivent pas être installées sur le bureau des postes de travail ou sur les disques locaux (c:\, d:\) qui ne font l'objet d'aucune sauvegarde.

Pour information, les disques réseaux sont sauvegardés 24h/24h (sauvegarde RAID) et toutes les nuits (possibilité de revenir à une version antérieure).

La gestion de l'accès aux données est de la responsabilité de l'investigateur principal ou porteur du projet.

**ANNEXES II - TABLEAU SYNTHETIQUE DES 18 PREMIERS CAS POUR LA MCL $\mu$  (TABLEAU REALISE A PARTIR DE LA THESE DU DR R. UNGVARSKY EN 1982 INTITULEE : « UN NOUVEAU CAS DE MALADIE DES CHAINES LOURDES  $\mu$  »).**

Cas publiés	Sexe	Age	SMG	HM	ADP	Anémie	Diagnostic	Uries	plasmocytes
N°1 (1970)	♂	59 ans	+	+	-	+	LLC	Bjk	Vacuolés
N°2 (1970)	♂	61 ans	+	+	-	NR	LLC	-	Vacuolés
N°3 (1971)	♀	52 ans	+	+	-	+	LLC	Bjk	Vacuolés
N°4 (1972)	♂	79 ans	NR	NR	NR	NR	LLC	Bjk	Vacuolés
N°5 (1972)	♂	43 ans	+	+	-	+	LLC	Bjk	Vacuolés
N°6 (1973)	♀	76 ans	+	-	-	+	NR	-	Vacuolés
N°7 (1973)	♂	80 ans	+	-	-	+	Lymphome	NR	NR
N°8 (1974)	♂	45 ans	+	+	-	+	NR	-	NR
N°9 (1974)	♀	70 ans	NR	NR	+	-	Sarcome	BjA	-
N°10 (1974)	♀	48 ans	+	+	-	+	LLC	Bjk	NR
N°11 (1975)	♂	58 ans	+	+	-	+	Cirrhose	-	Vacuolés
N°12 (1976)	♀	37 ans	+	+	+	+	LLC	Bjk	Vacuolés
N°13 (1978)	♂	52 ans	+	+	+	+	MM	Bjk	Vacuolés
N°14 (1978)	♀	63 ans	+	+	+	+	LLC	Bjk	Vacuolés
N°15 (1979)	♀	52 ans	+	-	+	+	Lymphome	Bjk	NR
N°16 (1979)	♀	55 ans	+	-	-	+	LLC	-	Vacuolés
N°17 (1981)	♀	60 ans	+	+	+	+	NR	-	NR
N°18 (1982)	♀	63 ans	-	+	+	+	NR	Bjk	Vacuolés
	10♀/8♂	58 ans	15+/16	12+/16	10-/17	15+/16	9 LLC/14	11 Bj/17	12 Vacuolés/13
ADP=adénopathies, BJ=Bence Jones, HM=hépatomégalie, LLC=leucémie lymphoïde chronique, NR=non renseigné, SMG=splénomégalie.									



# RÉSUMÉ

NICOLAS Samuel

## La maladie des chaînes lourdes : confrontation des données de la cohorte angevine à celles de la littérature.

La maladie des chaînes lourdes se rencontre dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs B matures. Sa particularité réside dans le fait que l'immunoglobuline monoclonale produite par les plasmocytes présente une anomalie structurale. La littérature rapporte trois types de MCL, caractérisés par un tableau clinico-pathologique propre à chacun de ces types. Son diagnostic biologique nécessite des techniques particulières avec notamment la réalisation d'une immunoselection, qui n'est plus pratiquée que par quelques laboratoires, dont le Laboratoire d'immunologie du CHU d'Angers, ce qui le place comme référent dans le domaine. Entre septembre 2004 et janvier 2017, 9 patients ont pu être ainsi diagnostiqués avec une MCL. La description de cette cohorte par rapport aux données de la littérature a permis de retrouver une ressemblance pour les 6 patients présentant une MCLγ mais des dissimilarités pour les 3 patients atteints de MCLα. La cohorte angevine intègre ainsi les cas décrits dans la littérature tout en y apportant de nouvelles notions en lien avec ses origines géographique, économique et avec un âge plus avancé, différentes des descriptions rapportées à ce jour.

**Mots-clés :** Maladie des chaînes lourdes, immunoselection, lymphoprolifération, auto-immunité.

# ABSTRACT

Heavy chain disease (HCD) is part of the spectrum of B-cell lymphoproliferative disorders. HCD is characterized by a monoclonal immunoglobulin with an abnormal structure. Based on their clinical and biological features, three types of HCD have been reported in the literature so far. Laboratory investigation of HCD needs specific techniques such as immunoselection which is only available in a few specialized centers nowadays. Immunoselection has been developed in the Laboratory of Immunology (Angers University Hospital) though becoming a reference in the diagnostic of HCD. This disorder was found in 9 patients between September 2004 and January 2017. Compared to the clinical features of HCD described in the literature, 6 patients out of the 9 were found as likely suffering from γ-HCD whilst clinical presentation of patients diagnosed with α-HCD did not match very well with the expected clinical phenotype. This way, the cohort described here agrees only partially with the clinical and biological relationship found in the literature for the HCD. New aspects of this relation could be explained by a different epidemiological picture (e.g., ethnic origin, age, etc.) in our study compared to other studies carried on HCD so far.

**Keywords :** Heavy chain disease, immunoselection, lymphoproliferative disorder, autoimmunity