Page de titre

Titre : Histoire de la maladie des chaînes alpha : de la clinique au laboratoire, un aller-retour exemplaire.

Titre anglais : Alpha chain disease : from bedside to bench and back again, an exemplary translation

Soumis à la rubrique : "Histoire de la médecine".

Auteur : Claude Matuchansky, Professeur émérite, Faculté de Médecine, Université Paris-Diderot, 75010, Paris, France.

Auteur correspondant : idem

Nombre de signes (corps du texte, espaces compris) : 14491.

Références : 32.

Je déclare n'avoir aucune source de financement et ne pas avoir de liens d'intérêts.

Histoire de la maladie des chaînes alpha : de la clinique au laboratoire, un aller-retour exemplaire.

Il y a tout juste 50 ans, fut publié, en 1968, le premier cas de maladie des chaînes alpha (MC- α) —frappant la chaîne lourde (chaîne α) de l'immunoglobuline A—, conjointement dans une revue clinique, '*Digestion*' [1], et dans une prestigieuse revue scientifique généraliste, '*Science*' [2]. Cette découverte ne fut pas le fruit du hasard mais celui d'un modèle exemplaire de collaboration —de la clinique au laboratoire et *vice versa*, collaboration dont j'eus le privilège d'être un témoin— entre deux personnes exceptionnellement brillantes : Jean-Claude Rambaud, clinicien gastroentérologue, alors professeur agrégé dans le service de Jean-Jacques Bernier à l'hôpital Saint-Lazare, et le regretté Maxime Seligmann, professeur d'immunologie, dirigeant alors le laboratoire d'immunochimie de l'Institut de recherches sur les maladies du sang à l'hôpital Saint-Louis, tous deux à Paris.

Découverte de la maladie des chaînes alpha.

En 1964 fut publié, dans '*l'American Journal of medicine*', le premier cas de maladie des chaînes lourdes gamma (MC- γ), derrière un tableau clinique de lymphome ganglionnaire périphérique [3]. Suite à cette publication, Rambaud et Seligmann formulèrent conjointement l'hypothèse, également évoquée par Franklin et coll. [3], que des anomalies immunochimiques similaires pourraient aussi concerner les deux autres principales classes (IgA et IgM) d'immunoglobulines (Igs) et, donc, affecter, pour ce qui de l'IgA, le système IgA exocrine —tout particulièrement l'intestin grêle et les ganglions mésentériques—. Effectivement, leur (le) premier cas de MC- α concerna une patiente —jeune syrienne de 22 ans, dont l'origine et

le jeune âge révéleront plus tard leur importance étiopathogénique— hospitalisée à Saint-Lazare pour une malabsorption intestinale sévère évoquant, par son contexte, un lymphome de type méditerranéen. **L'examen de ses biopsies du grêle révéla** un infiltrat plasmocytaire extrêmement dense, étouffant les cryptes du chorion (**figure 1**), infiltrat qui fut minutieusement analysé par Caroline Bognel, alors médecin anatomopathologiste de Saint-Lazare. **Eu égard à cette lésion peu commune ainsi qu'à** la présence, sur l'électrophorèse des protéines sériques **et urinaires**, d'une large bande anormale dans la région α_2 - β_2 des globulines (**figure 2**), et, finalement, eu égard à leur relation médico-scientifique particulièrement confiante, Rambaud demanda à Seligmann des investigations complémentaires sur le sérum, l'urine, la salive et le liquide intraluminal du jéjunum de la patiente (**figure 3**). Seligmann et son équipe découvrirent une anomalie surprenante de l'IgA sérique, dépourvue de chaînes légères et faite de chaînes **lourdes α** tronquées, anormalement courtes, de sous-classe α_1 . L'IgA anormale comportait des délétions dans sa portion aminoterminal et était notamment privée de certains domaines du segment Fd —les domaines V_H variable et C_H1 constant—. Des études de biosynthèse cellulaire exclurent la possibilité, à l'origine de la protéine pathologique, de la synthèse d'une chaîne α normale secondairement dégradée en un fragment tronqué après sa libération des ribosomes [4,5]. Des études ultérieures montreront que, dans la très grande majorité des cas de MC- α , l'absence de chaînes légères était bien due à une absence de leur synthèse immunochimique ; l'hypothèse d'une anomalie de structure des gènes codant pour les chaînes légères fut difficile à envisager, puisque ces gènes siègent sur des chromosomes distincts de celui codant pour les chaînes lourdes [6]. Des études de génétique moléculaire noteront ensuite la présence, dans quelques cas de MC- α , de gènes de chaînes légères κ réarrangés et d'un ARN messager κ non productif, fait à rapprocher de la présence de chaînes κ non sécrétées, dans un petit nombre d'observations [6, 7]. Depuis la description *princeps* de 1968, la structure des gènes codant

pour les protéines anormales de la MC- α a fait l'objet d'études complémentaires, montrant notamment un grand nombre de mutations somatiques et précisant diverses délétions et insertions de séquences d'origine inconnue dans les gènes réarrangés, la longueur de la sous-unité polypeptidique monomérique allant de la moitié aux trois-quarts de la longueur normale de la chaîne α , et son poids moléculaire allant de 29 000 à 36 000 [5, 8-10].

L'anticipation, qu'avaient formulée Seligmann et Rambaud [1, 2, 4], suite à la publication de Franklin et al. [3], de l'existence de maladies des chaînes lourdes (MC) pouvant toucher les autres principales classes (IgA, IGM) d'Igs fut confirmée, deux ans après leur découverte de la MC- α , par la publication, en 1970 dans la revue '*Blood*' [11], du premier cas de MC- μ touchant la chaîne lourde de l'IgM —derrière un tableau clinique de leucémie lymphoïde chronique—.

Depuis 1968, conformément aux observations de Seligmann et Rambaud [12], la localisation quasi-exclusive de la MC- α au système IgA exocrine (en dehors de cas exceptionnels de MC- γ ayant pu concerner l'intestin grêle) [13] a été confirmée : (a) par la très grande prédominance des formes digestives, avec atteinte quasi-constante du grêle et des ganglions mésentériques, mais atteinte bien plus rare de l'estomac et du colon (associée à celle du grêle et des ganglions mésentériques, mais exceptionnellement isolée) [6, 7, 14] ; (b) par l'atteinte possible (très rarement isolée) de l'anneau lymphoïde ORL de Waldeyer, des glandes salivaires, et de la thyroïde [7] ; (c) enfin par l'observation de quelques rares cas de MC- α frappant l'arbre respiratoire, notamment le poumon [6, 15].

L'apport de Seligmann et Rambaud ne s'est pas limité, dans la MC- α , à sa découverte. A aussi été initiée, par Rambaud, la création —avec M. Halphen et S. Tabbane— d'un Groupe coopératif tuniso-français d'étude de la MC- α et des lymphomes intestinaux, groupe ayant permis le recueil d'un grand nombre de cas de la maladie et la publication des résultats

thérapeutiques d'une série prospective (de 1981 à 1985) importante de 21 malades natifs de Tunisie [16], pays où la MC- α était déjà connue comme assez fréquente [17].

Leur contribution a aussi concerné la classification anatomopathologique de la MC- α en 3 stades (A à C), minutieusement décrits par Annie Galian et al. [18]. Cette classification a notamment permis de rationaliser et de mieux personnaliser les indications thérapeutiques : (a) antibiothérapie prolongée, incluant notamment une cycline orale [19] au stade A (où l'infiltrat plasmocytaire non-invasif du chorion intestinal est réversible et de malignité incertaine) et dans certains cas de stade B ; (b) polychimiothérapie avec ou sans autogreffe de moelle au stade C (stade de malignité avérée, à type de lymphome immunoblastique dérivé du clone plasmocytaire initial) et au stade B (stade transitionnel entre A et C, associant un infiltrat plasmocytaire dystrophique et invasif à des cellules immunoblastiques isolées ou en petits amas) chez les malades dont les lésions n'ont pas régressé après 6 mois d'antibiothérapie [6, 7, 18].

D'autres contributions de Seligmann et Rambaud —essentielles et résumées ci-après— ont concerné les rapports de la MC- α avec le lymphome de type méditerranéen (LM), la création d'une nouvelle entité nosologique, la maladie immunoproliférative de l'intestin grêle (IPSID, "Immunoproliférative Small Intestinal Disease"), enfin l'épidémiologie et certains aspects étiopathogéniques de la maladie.

Relations de la maladie des chaînes alpha avec le lymphome méditerranéen (LM) puis la maladie immunoproliférative de l'intestin grêle (IPSID).

La grande majorité des cas de LM, entité décrite, au début des années 60, en Israël par Ramot et al. [20], a ensuite été identifiée à la MC- α après la découverte de celle-ci [14]. En 1976, suite à une réunion d'experts —sous l'égide de l'OMS— à laquelle participèrent Seligmann et Rambaud, fut publié un memorandum définissant l'IPSID, et détaillant ses bases cliniques,

immunologiques, histopathologiques, épidémiologiques et thérapeutiques [5]. Par la suite, de 62 à 90 % des cas d'IPSID se révélèrent bien être des MC- α [6, 7, 21, 22].

*Epidémiologie et étiopathogénie de la **maladie des chaînes alpha**.*

La MC- α est, de beaucoup, la plus fréquente des maladies des chaînes lourdes : environ 500 cas —presqu'exclusivement de sa forme digestive, notamment entéromésentérique, et incluant, à l'instar des myélomes, quelques cas de MC- α non sécrétantes [6, 23, 24]— ont été publiés depuis 1968 [13, 25]. Son épidémiologie est très particulière : elle frappe des sujets jeunes (15-35 ans), majoritairement originaires du Bassin méditerranéen (notamment d'Afrique du Nord, du Proche- et Moyen-Orient et des pays limitrophes comme la Grèce), mais aussi du sous-continent Indien, d'Extrême-Orient, d'Afrique et d'Amérique Centrales et du Sud, d'Europe de l'Est [6,7, 13, 14]. Un dénominateur commun à ces malades, d'origine ethnique ou raciale très variée, est, à quelques exceptions près, des conditions socio-économiques, nutritionnelles et sanitaires médiocres, notamment de mauvaises conditions d'hygiène individuelle —en particulier un manque de toilettes—, responsables d'un haut degré d'infestation intestinale par des microorganismes bactériens, parasitaires et viraux [6, 12-14]. La MC- α est pratiquement absente chez les natifs d'Europe de l'Ouest et du Nord, et chez ceux d'Amérique du Nord. Est, ici, particulièrement intéressant à souligner le cas [26] d'un homme, natif du Frioul en Italie du Nord, ayant une MC- α à forme intestinale (de stade A) : **diagnostiquée** immédiatement après un séjour prolongé en **Libye**, **la maladie** régressa spontanément —notamment sans traitement antibiotique ni chimiothérapie— dans les trois mois suivant le retour en métropole ; la rémission fut complète (clinique, immunologique et radiologique), persistait à la dernière consultation où fut revu le patient un an après, et attirait spécialement l'attention sur le rôle étiopathogénique de facteurs d'environnement [26].

Rambaud et Seligmann ont **très tôt** suggéré, eu égard à ces particularités épidémiologiques, qu'une stimulation antigénique locale, intense et prolongée dès le sevrage **de la petite enfance —stimulation antigénique associée ou non** à une prédisposition génétique, **qui reste à démontrer—** jouerait un rôle **essentiel** dans la genèse de la MC- α [6, 7, 12, 14] : les microorganismes intestinaux sont d'ailleurs bien les principaux stimuli de développement du système IgA exocrine digestif. Les cas de rémission complète —clinique, immunologique et histopathologique— de la maladie (au stade A, précoce, dont la bénignité ou la malignité n'est pas définitivement tranchée, la présence d'une protéine sérique anormale n'étant pas, en soi, synonyme de malignité) sous le seul effet d'une antibiothérapie orale [19] voire de la soustraction à un environnement défavorable [26] viennent singulièrement à l'appui du rôle joué par une telle stimulation antigénique.

Jusqu'au début des années 2000, aucun agent infectieux spécifique n'avait été mis en évidence dans la MC- α **ni, plus généralement, dans l'IPSID** [6, 7], et, partant, avait été envisagé le rôle pathogénique d'une stimulation bactérienne non spécifique [6]. Il est à souligner que cette dernière hypothèse, même ancienne, s'accorde bien avec la démonstration récente de la polyréactivité, à l'état normal, des anticorps de classe IgA à l'égard du microbiote digestif ; la disparition, dans la MC- α , de cette polyréactivité **est parfaitement compatible** avec la non-spécificité de la stimulation antigénique incriminée [27]. En 2004, la responsabilité de *Campylobacter jejuni* **dans l'IPSID** a été fortement suggérée, **à partir d'un cas index de MC- α** , par un important article publié dans le '*New England Journal of Medicine*' [28], mais son rôle spécifique n'est pas définitivement établi [29]. **Il** est à souligner que l'absence, dans la protéine pathologique de la MC- α , du fragment Fab, support de l'activité anticorps des Igs, rend bien difficile la confirmation d'un agent pathogène par son effet immunologique [6, 7]. Finalement, la suggestion du rôle décisif de facteurs d'environnement, en particulier d'antigènes digestifs, dans la MC- α est confortée par la forte diminution de sa

prévalence —parallèlement à l'amélioration des conditions socio-économiques, en particulier sanitaires digestives—, dans les pays concernés par la maladie, tels que l'Iran [30], la Tunisie, le Liban ou l'Israël [6, 7]. D'un très grand intérêt fut la publication des rares cas de MC- α à forme respiratoire [6, 15], parce qu'ils ont concerné des sujets natifs et résidents d'Europe du Nord ou d'Amérique du Nord, où la stimulation antigénique chronique des voies respiratoires est intense et prolongée.

*Lymphomes du MALT et **maladie des chaînes alpha**.*

Finalement la MC- α et l'IPSID ont beaucoup contribué à inspirer le concept de lymphome du MALT ("Mucosa-Associated Lymphoid Tissue") introduit notamment par Peter Isaacson en 1983-1984 [31] : ce type de lymphome est défini comme une prolifération lymphoïde B dérivée, par stimulation antigénique, de la zone marginale extra-**ganglionnaire** du MALT [31]. Un exemple schématique de lymphome du MALT est le lymphome gastrique B, dans la pathogénie duquel *Helicobacter pylori* joue un rôle majeur, confirmé par la possible régression complète des lésions après éradication de ce germe par antibiothérapie [29,31]. Le parallélisme avec la MC- α , dont la découverte a précédé, de plusieurs années, celle des lymphomes B gastriques induits par *H. pylori* est important à souligner, même si l'agent spécifique éventuel intervenant dans la MC- α n'a pas, jusqu'à présent, été formellement identifié [29]. MC- α , **IPSID** et lymphomes gastriques B figurent dans la plus récente classification (2016) des tumeurs des tissus hématopoiétiques et lymphoïdes de l'OMS [13, 32], la MC- α étant assimilée à une variante de lymphome B de la zone marginale **extra-ganglionnaire** du MALT [7, 13]. En définitive, la MC- α , bien que rare, a été et reste un modèle privilégié pour l'étude et la compréhension des mécanismes des proliférations lymphoïdes B chez l'homme.

Conclusion.

L'histoire de la MC- α fut emblématique d'une parfaite et confiante collaboration entre médecine clinique et laboratoire. Par leurs échanges et leurs remarquables contributions respectives, Rambaud et Seligmann ont réalisé le rêve de nombre de médecins passionnés de recherche clinique et/ou fondamentale : la découverte d'une maladie nouvelle et celle d'importants aspects de son épidémiologie et de son traitement.

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Rambaud JC, Bognel C, Prost A, Bernier JJ, Le Quintrec Y, Lambling A, et al. Clinico-pathological study of a patient with "Mediterranean" type of abdominal lymphoma and a new type of IgA abnormality ("alpha chain disease"). *Digestion* 1968;1:321-36.
- [2] Seligmann M, Danon, F, Hurez D, Mihaesco E, Preud'Homme JL. Alpha-chain disease: a new immunoglobulin abnormality. *Science* 1968; 162:1396-7.
- [3] Franklin EC, Lowenstein J, Bigelow B, Meltzer M. Heavy chain disease — A new disorder of serum γ -globulins: Report of the first case. *Am J Med* 1964;37:332-50.
- [4] Seligmann M, Mihaesco E, Hurez D, Mihaesco C, Preud'homme JL, Rambaud JC. Immunochemical studies in four cases of alpha chain disease. *J Clin Invest* 1969;48:2374-89.
- [5] Alpha-chain disease and related small-intestinal lymphoma : a Memorandum. *Bull World Health Organ* 1976;54:615-24.
- [6] Rambaud JC, Jian R, Galian A, Seligmann M. Maladie des chaînes alpha. *Presse Méd* 1985;14:1151-6.
- [7] Rambaud JC. Maladie des chaînes alpha et lymphomes apparentés. *Traité de gastroentérologie*. 2^{ème} éd. Paris : Flammarion ; 2005 : p. 796-801.

- [8] Cogné M, Preud'homme JL, Guglielmi P. Immunoglobulin gene alterations in human heavy chain diseases. *Res Immunol* 1989;140:487-502.
- [9] Femand JP, Brouet JC. Heavy-chain diseases. *Hematol Oncol Clin N Am* 1999;13:1281-94.
- [10] Wahner-Roedler DL, Kyle RA. Heavy chain diseases. *Best Pr Res Clin Haematol* 2005;18:729-46.
- [11] Forte FA, Prelli F, Yount WJ, Jerry LM, Kochwa S, Franklin EC, et al. Heavy chain disease of the μ (IgM) type: report of the first case. *Blood*. 1970;36:137-44.
- [12] Seligmann M, Rambaud JC. Alpha-chain disease: an immunoproliferative disease of the secretory immune system. *Ann N Y Acad Sci* 1983;409:478-85.
- [13] Bianchi G, Sohani AR. Heavy chain disease of the small bowel. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:3.
- [14] Rambaud JC, Matuchansky C. Alpha-chain disease. Pathogenesis and relation to Mediterranean lymphoma. *Lancet* 1973;301:1430-2.
- [15] Florin-Christensen A, Doniach D, Newcomb PB. Alpha-chain disease with pulmonary manifestations. *Br Med J* 1974;2:413-5.
- [16] Ben-Ayed F, Halphen M, Najjar T, Boussene H, Jaafoura H, Bouguerra A, 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* 1989;63:1251-6.
- [17] Tabbane S, Tabbane F, Cammoun M, Mourali N. Mediterranean lymphomas with alpha heavy chain monoclonal gammopathy. *Cancer* 1976;38:1989-96.
- [18] Galian A, Lecestre MJ, Scotto J, Bognel C, Matuchansky C, Rambaud JC. Pathological study of alpha-chain disease, with special emphasis on evolution. *Cancer* 1977;39:2081-101.

- [19] Rogé J, Druet P, Marche C. Lymphome méditerranéen avec maladie des chaînes alpha. Triple rémission, clinique, anatomique et immunologique. *Pathol Biol (Paris)*. 1970;18:851-8.
- [20] Ramot B, Shahin N, Bubis JJ. Malabsorption syndrome in lymphoma of small intestine. A study of 13 cases, *Isr J Med Sci* 1965;1:221-6.
- [21] Rambaud JC, Galian A, Matuchansky C, Danon F, Preud'Homme JL, Brouet JC, et al. Natural history of alpha-chain disease and the so-called Mediterranean lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 1978;64:271-6.
- [22] Salem PA, Estephan FF. Immunoproliferative small intestinal disease: current concepts. *Cancer J* 2005;11:374-82.
- [23] Rambaud JC, Galian A, Danon FG, Preud'homme JL, Brandtzaeg P, Wassef M, et al. Alpha-chain disease without qualitative serum IgA abnormality. Report of two cases, including a "nonsecretory" form. *Cancer* 1983;51:686-93.
- [24] Matuchansky C, Cogné M, Lemaire M, Babin P, Touhard G, Chamaret S, et al. Nonsecretory alpha-chain disease with immunoproliferative small-intestinal disease. *N Engl J Med* 1989;320:1534-9.
- [25] Bianchi G, Anderson KC, Harris NL, Sohani AR. The heavy chain diseases: clinical and pathologic features. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28:45-53.
- [26] Sala P, Tonutti E, Mazzolini S, Antonutto G, Bramezza M. Alpha-heavy chain disease. Report of a case with spontaneous regression. *Scand J Haematol* 1983;31:149-54.
- [27] Bunker JJ, Erickson SA, Flynn TM, Henry C, Koval JC, Meisel M, et al. Natural polyreactive IgA antibodies coat the intestinal microbiota. *Science* 2017;358:320.
- [28] Lecuit M, Abachin E, Martin A, Poyart C, Pochart P, Suarez F, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350:239-48.

- [29] Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med.* 2004;350:213-5.
 - [30] Lankarani KB, Masoompour SM, Masoompour MB, Malekzadeh R, Tabei SZ, Haghshenas M. Changing epidemiology of IPSID in Southern Iran. *Gut.* 2005;54:311-2.
 - [31] Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 2004;4:644-53.
 - [32] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-90.
-

MS N° LPM-D-18-00157 (Claude Matuchansky, *Histoire de la maladie des chaînes alpha : de la clinique au laboratoire, un aller-retour exemplaire*).

Figure 1.

Légende de la figure 1. Biopsie du jéjunum proximal (G x10) (premier cas publié de maladie des chaînes alpha). Noter l'atrophie de l'architecture villositaire, l'infiltration cellulaire massive du chorion avec raréfaction très marquée des cryptes. *Cette figure est extraite de la référence 1 (Rambaud JC et coll. Digestion 1968;1:321-36) avec l'autorisation des Editions S. Karger (Bâle) que je remercie.*

MS N° LPM-D-18-00157 (*Claude Matuchansky, Histoire de la maladie des chaînes alpha : de la clinique au laboratoire, un aller-retour exemplaire*).

Figure 2.

Légende de la figure 2. Electrophorèse, en gel d'agar, du sérum (Tl) et de l'urine (Tl) de la patiente Tl (premier cas publié de maladie des chaînes alpha), par comparaison à un sérum normal (Nal). Noter : (a) dans le sérum Tl, la large bande anormale allant des α_2 - aux β_2 -globulines, ainsi que la faible bande des γ -globulines ; (b) la similitude, dans le sérum et l'urine, de la mobilité électrophorétique de la bande anormale. Cette figure est extraite de la référence 1 (Rambaud JC et coll. *Digestion* 1968;1:321-36) avec l'autorisation des Editions S. Karger (Bâle) que je remercie.

MS N° LPM-D-18-00157 (*Claude Matuchansky, Histoire de la maladie des chaînes alpha : de la clinique au laboratoire, un aller-retour exemplaire*).

Figure 3.

Légende de la figure 3. Immuno-électrophorèse du sérum (S. Tl) de la patiente Tl (premier premier cas publié de maladie des chaînes alpha) —par comparaison à un sérum normal (N¹ S)— avec un antisérum humain total (Anti- N¹ S., à gauche et en haut), un antisérum spécifique anti-IgA (à gauche et en bas) et des antisérums anti-chaînes légères κ et λ (Anti- κ , Anti- λ , à droite en haut et en bas). Noter : (a) à gauche et en haut (S. Tl. 0.5 μ l), la longue ligne de précipitation (flèche) de la protéine Tl anormale, dont l'apparente hétérogénéité est, en fait, liée à la polymérisation de la molécule ; (b) à droite (S. Tl. 0.5 μ l), la quasi-absence de précipitation de chaînes légères κ et λ . Cette figure est extraite de la référence 1 (Rambaud JC et coll. *Digestion* 1968;1:321-36) avec l'autorisation des Editions S. Karger (Bâle) que je remercie.