

LA MALADIE DE WALDENSTRÖM expliquée au néophyte

*Comment comprendre sa maladie de Waldenström lorsque l'on est ni médecin, ni biologiste ?
Bernard Cornillon, biochimiste à l'INSERM, a rédigé ce document avec le souci constant de rendre cette information accessible au plus grand nombre.*

La plupart des patients atteints de la maladie de Waldenström désirent comprendre leur maladie. Parfois pour se l'approprier (avoir l'impression de moins la subir), parfois pour en reconnaître des symptômes, parfois pour anticiper son évolution, souvent pour tout ça à la fois... et peut-être d'autres raisons encore.

Mais la biologie n'est pas toujours chose évidente, que ce soit pour le vocabulaire ou les concepts de base.

Pour franchir ces obstacles, voici donc un document en trois parties.

Les deux premières parties ne sont pas des traités de biologie ou d'immunologie (la discipline qui étudie la défense des organismes) ; elles n'ont d'autre but que de donner des outils pour comprendre la troisième. Elles essaient d'exposer de façon aussi simple et didactique que possible les notions nécessaires pour aborder la compréhension de la maladie et de ses symptômes. Rien de plus.

La troisième partie aborde l'explication de la maladie : son origine, son diagnostic, ses symptômes, si elle est transmissible, ses conséquences...

L'ensemble ne constitue en aucun cas un document médical qui hiérarchiserait par exemple les différents symptômes, dirait à quel moment il faut traiter, présenterait la panoplie des traitements possibles ou les avantages de tel traitement par rapport à tel autre...

Non pas que ce soit inintéressant, mais c'est là affaire de médecin praticien (ce que je ne suis pas) et c'est souvent encore soumis à débat.



Ecorché d'une cellule animale
(image de synthèse)

SOMMAIRE

Un peu de biologie

1. Les êtres vivants	3
2. Les cellules	3
3. Le patrimoine génétique et sa transmission	4
3.1. Le patrimoine génétique est un livre	4
3.2. L'ADN est un langage	5
3.3. Multiplier pour se diviser	5
3.4. Les mutations	6
3.5. Les échanges entre chromosomes	7
4. En résumé	7

Un peu d'immunologie

1. L'immunité	8
1.1 Immunité innée et immunité adaptative	8
2. Les différentes cellules du sang	8
3. Les acteurs de la défense	9
3.1 Ces acteurs au travail	10
4. Les immunoglobulines	11
4.1. Leur composition	11
4.2. Leur variabilité et leur fonction	12
4.3. Leur origine clonale	13
5. En résumé	15

La maladie de Waldenström

1. Autres noms	17
2. Qu'est ce que c'est ?	17
3. Un cancer	17
3.1. Qu'est-ce qu'un cancer ?	17
3.2. Pourquoi cette cellule devient-elle indisciplinée ?	18
3.3. Quels gènes ?	18
3.4. Un seul gène ?	18
3.5. Dans Wald, la même IgM pour tout le monde ?	19
3.6. Wald est-il héréditaire ?	19
4. Diagnostic	19
4.1. Hémogramme - Numération de la formule sanguine	19
4.2. La vitesse de sédimentation	19
4.3. Electrophorèse des protéines sériques	20
4.4. Immunofixation	20
4.5. Myélogramme	20
4.6. Biopsie ostéo-médullaire	21
4.7. Immunophénotypage	21
5. Quelles conséquences ?	21
5.1. Troubles de l'immunité	21
5.2. Anémie et thrombopénie	22
5.3. Fatigue	22
5.4. Hyperviscosité	22
5.5. Cryoglobulines	22
5.6. Hématies en rouleaux	23
5.7. Déficit du facteur VIII de coagulation	23
5.8. Amylose	23
5.9. Agglutinines froides	23
5.10. Neuropathies	24
5.11. Troubles de l'hémostase	24
6. En résumé	24

BASES DE BIOLOGIE

1. LES ÊTRES VIVANTS

Hormis les virus, tous les êtres vivants sont faits de cellules. Les plus simples comme les bactéries, certains champignons, certaines algues... ne sont composés que d'une seule cellule par individu ; on les dit « **organismes monocellulaires** ».

Les autres, animaux, plantes... comportent plusieurs cellules, voire plusieurs milliards de cellules ; ce sont les « **organismes pluricellulaires** ».

Un virus est un être encore plus simple qu'une cellule car il est construit avec un minimum d'éléments ; il vit en parasite à l'intérieur d'une bactérie, d'une cellule animale ou d'une cellule végétale, qui lui apporte ce qu'il lui faut, et qu'il n'a pas, pour vivre et se reproduire.

2. LES CELLULES

Une cellule c'est comme une usine où l'on fabrique la plupart de ce qui est nécessaire à la vie de l'organisme.

Elle est protégée par un mur qui la met à l'abri des perturbations de l'extérieur : il s'agit de la « **membrane plasmique** ». S'y ajoute parfois (végétaux, certaines bactéries, algues, champignons) une « **paroi** » qui présente une certaine rigidité.

Des cellules de même type peuvent être assemblées en tissus, eux-mêmes réunis en organes spécialisés pour un ensemble de fonctions.

Ces usines importent des composés plus ou moins élémentaires, les utilisent pour leur propre fonctionnement ou les transforment pour les exporter vers d'autres cellules. Et elles sont capables de se reproduire en cellules en général rigoureusement identiques.

Les cellules sont composées :

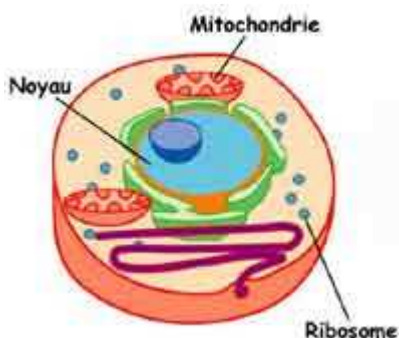
- de sucres, des plus simples (le glucose par exemple) aux plus complexes (amidon par exemple).
- de lipides (graisses) qui appartiennent à différentes familles : acides gras, glycérol, cholestérol, phospholipides...
- de protéines : des dizaines de milliers de protéines !
- d'acides nucléiques dont le plus important et maintenant le plus connu est l'ADN (acide désoxyribonucléique).
- de substances encore plus complexes comme les glycoprotéines (une protéine + des sucres) ou les glycolipides (un lipide + des sucres)...
- d'eau, beaucoup d'eau (plus de 80%) et des sels minéraux.

A quoi servent tous ces composés ?

Leurs principales fonctions :

- les sucres complexes, certains lipides, certaines protéines, les glycoprotéines, les glycolipides servent de matériaux de construction pour les structures (membranes, paroi).
- les sucres simples constituent l'énergie immédiatement disponible, les lipides et les sucres complexes, l'énergie stockée.
- beaucoup de protéines sont des outils de la cellule, notamment des enzymes.
- l'ADN est le support de l'hérédité qui fait qu'une cellule-fille est identique à la cellule-mère.
- enfin chez les animaux la communication entre les cellules est assurée essentiellement par des hormones qui peuvent être des protéines (l'hormone de croissance ou l'insuline par exemple) ou des lipides (les oestrogènes ou la testostérone par exemple). Cela permet ainsi à plusieurs cellules, des tissus ou des organes, de travailler de façon coordonnée.

Dans une cellule il y a des services spécialisés identifiés (« les organites »).



Par exemple le noyau conserve, entretient, reproduit l'ADN ; les ribosomes synthétisent les protéines ; les mitochondries transforment l'énergie stockée en énergie immédiatement utilisable...

3. LE PATRIMOINE GÉNÉTIQUE ET SA TRANSMISSION

Le patrimoine génétique c'est l'ensemble des caractères qui se transmettent de génération en génération.

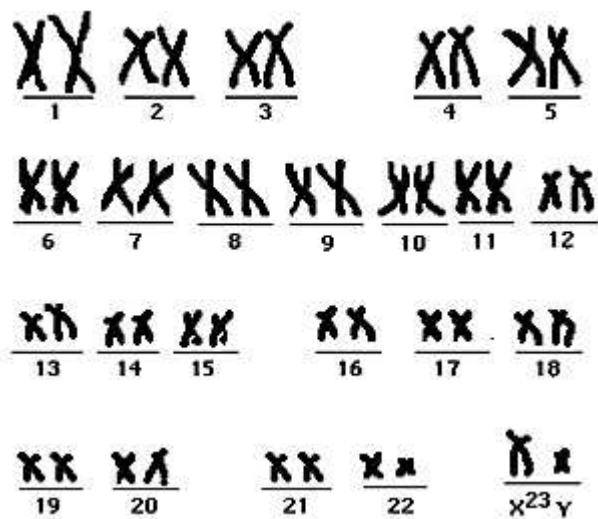
Le support physique de cette hérédité est constitué par l'ADN.

3.1. Le patrimoine génétique est un livre

Comme un livre de cuisine, le patrimoine génétique est un livre de recettes pour fabriquer les protéines. Il regroupe sur les pages de gauche les recettes héritées de notre mère et sur les pages de droite les versions des mêmes recettes héritées de notre père.

Chacune de nos cellules est dotée de ce volume enfermé dans un meuble, le noyau.

Chaque chapitre est appelé « chromosome ». Il y a 23 chapitres ; dans le dernier seulement, les pages de droite et celles de gauche peuvent proposer des recettes différentes ; il s'agit du chromosome sexuel dont les pages sont identiques (X et X) pour les femmes, et différentes (X et Y) pour les hommes.



Les recettes (qu'on appelle des « gènes ») ne sont pas classées de façon logique dans les chapitres ; ainsi les recettes de sauces ne sont pas rassemblées dans le même chapitre, pas plus que celles des entremets. Si ces recettes sont dans le même ordre sur la page de gauche et celle de droite, elles ne sont pourtant pas forcément absolument identiques : celle du gratin dauphinois peut être sans gruyère dans la version paternelle et avec gruyère dans la version maternelle. Ces versions d'un même gène s'appellent des « allèles » ; elles sont fonctionnelles. Ainsi dans notre exemple pour le gène « gratin dauphinois » on a les allèles « avec gruyère » et « sans gruyère ». Nos 23 chromosomes rassemblent plus de 22 000 gènes.

3.2. L'ADN est un langage

La molécule d'ADN est un enchaînement comme un collier de perles (les « **nucléotides** ») repérées par leur couleur : quatre couleurs, et quatre seulement.

Une molécule de protéine est aussi un enchaînement mais d'« **acides aminés** ». Chez les animaux, il y a 20 acides aminés différents.

C'est l'ordre des nucléotides de l'ADN qui détermine celui des acides aminés de la protéine grâce à un code de lecture :

ADN **A T G G T T C A T A A A**

correspond à

Protéine **Met Val His Lys**

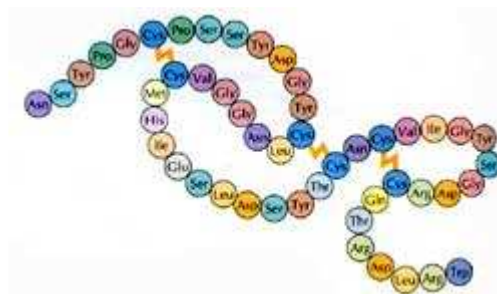
car **A T G**
G T T
C A T
A A A

veut dire

Met
Val
His
Lys

Met est l'acide aminé « méthionine »,
Val, « valine »,
His, « histidine »
et Lys, « lysine ».

Ce système de correspondance entre une suite de nucléotides et une suite d'acides aminés s'appelle le « **code génétique** ». Un module de trois nucléotides (appelé « **codon** ») correspond à un acide aminé. Et l'ensemble du processus est la « **traduction d'un gène en protéine** ».



Tous les gènes de la cellule ne produisent pas en permanence leur protéine ; par exemple certains se mettront en route seulement s'ils sont stimulés : « A quoi sert de produire une enzyme qui dégrade l'alcool si le patron n'a pas bu ? Attendons qu'il y ait de l'alcool dans le sang. »

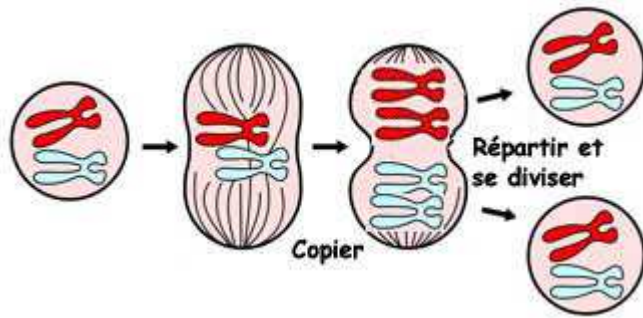
De même tous les types cellulaires ne produisent pas exactement toutes les protéines possibles. L'usine « foie » n'a pas besoin des mêmes outils (enzymes) que l'usine « muscle ».

Il y a donc un système très compliqué de **régulation** et même si elles ont toutes exactement le même livre de recettes, les cellules n'exécutent pas toutes, tout le temps, l'ensemble des recettes possibles ; juste celles qu'il leur faut. Toutes ne choisissent pas le même menu !

3.3. Multiplier pour se diviser

Pour générer une cellule-fille, la cellule-mère multiplie ses chromosomes par deux puis se divise pour donner deux cellules à patrimoine génétique identique : division = multiplication !

La cellule-mère a ses deux lots de 23 chromosomes qu'elle recopie chacun une fois. Soit au total quatre lots qu'elle répartit ensuite par deux, puis dispose ses organites en deux parts. Enfin elle se divise en deux cellules qui emportent chacune une part d'organites et deux lots de 23 chromosomes.



Deux cellules filles identiques, donc...
sauf s'il y a eu erreur lors du recopiage !

Une cellule spécialisée est toujours issue d'une cellule qu'on appelle cellule souche ou précurseur. Le passage de l'une à l'autre est la **différenciation** (« toi, tu sera une cellule de foie, et toi, une cellule de cœur ! Et pas de rouspétance ! »). Même si l'aspect de la cellule spécialisée peut changer fortement avec la différenciation, le patrimoine génétique reste le même. Mais le panel des protéines produites peut être notablement modifié (et oui, pas le même menu !).

3.4. Les mutations

Reprenons notre exemple de séquence :



Cette séquence est transmise fidèlement de la cellule-mère à la cellule-fille.

Mais la nature est parfois farceuse, étourdie ou maladroite et met un nucléotide à la place d'un autre. Une telle erreur s'appelle une « **mutation ponctuelle** » ; elle peut aboutir à une protéine dont la fonction sera plus efficace, moins efficace, complètement inefficace ou sans conséquence. C'est la loterie des mutations.

Imaginons qu'entre la cellule-mère et les cellules filles il y ait des échanges de mots entre deux recettes, celle de la mousse au chocolat et celle du lapin à la moutarde par exemple : dans les ingrédients, le mot chocolat de la première est remplacé par le mot moutarde de la seconde, et vice versa. Le résultat risque d'être surprenant !

Ainsi la séquence ATG GTT CAT AAA peut être transmise sous une forme erronée :

A T G G T T C A T A A A >>> Met Val His Lys	séquence normale
A T G G T T C A T A C >>> Met Val His Asp	mutation substitutive
A T G G T T C A T G A A A >>> Met Val His Glu	mutation additive
A T G G T T C A A A >>> Met Val Gln ...	mutation par délétion

Parfois la modification peut être plus large qu'un nucléotide.

Depuis une bonne trentaine d'années, les biologistes ont mis en évidence et étudient les systèmes de réparation des erreurs de recopiage que la cellule met en œuvre. Ces systèmes sont souvent efficaces mais peuvent parfois être défaillants. Et donc une mutation n'aura de conséquences que s'il y eu mutation et réparation inefficace, incomplète ou inexistante.

3.5. Les échanges entre chromosomes

Des parties de gènes voire des parties de chromosomes peuvent parfois être échangées ou perdues ; ces modifications sont rarement sans conséquence. L'ampleur des dégâts dépend de la taille de la zone concernée et des fonctions des gènes échangés ou perdus.

Ces modifications peuvent intervenir soit à la conception de l'individu, donc au niveau de l'œuf, soit dans une cellule d'un organisme déjà constitué.

Dans le premier cas seulement, la modification sera transmissible de génération en génération puisque même les spermatozoïdes ou les ovules en seront porteurs. Dans le second cas, seul l'ensemble des cellules-filles issues de la cellule modifiée (« population clonale ») présenteront la modification génétique.

4. EN RÉSUMÉ

- ✓ Le patrimoine génétique est constitué d'un livre de recettes dont les pages de gauche et de droite sont données par chacun de nos deux parents.
- ✓ Ce livre rassemble les recettes de fabrication des protéines.
- ✓ Chaque chapitre est un chromosome.
- ✓ Chaque recette d'un chapitre est un gène.
- ✓ Un gène peut être sous des formes très légèrement différentes mais fonctionnelles, les allèles.
- ✓ Chaque gène est une suite de nucléotides.
- ✓ Pris 3 par 3, ces nucléotides permettent de déterminer la suite ordonnée (« séquence ») d'acides aminés qui font une protéine.
- ✓ Les protéines servent de matériaux de construction, d'enzymes pour transformer et utiliser les sucres et les lipides, ou de messages (hormones) pour les autres cellules, tissus ou organes.
- ✓ Toutes les protéines ne sont pas produites tout le temps dans toutes les cellules ; il y a une régulation qui « choisit » le menu de protéines à synthétiser en fonction de stimulations externes et de la spécialisation de la cellule.
- ✓ La différenciation cellulaire est le phénomène qui transforme une cellule précurseur en une cellule spécialisée. Le patrimoine génétique n'est alors pas modifié, mais les gènes mis en œuvre peuvent être en partie différents.
- ✓ Une erreur dans la reproduction de l'ADN, voire un échange entre chromosomes, a des conséquences parfois très importantes et est à l'origine des maladies héréditaires (hémophilie, daltonisme) ou d'autres maladies non transmises (cancers).



BASES D'IMMUNOLOGIE

1. L'IMMUNITÉ

L'immunité c'est le système de protection de l'organisme contre des agressions extérieures. Il s'agit de le défendre, essentiellement contre les microbes pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons, qui donnent une maladie) ; mais il s'agit également d'éliminer les tumeurs, les cellules de l'intérieur (cellules cancéreuses notamment). Cela suppose donc de reconnaître ce qui est « soi » de ce qui est « non-soi », et ce qui est « soi sain » de ce qui est « soi malade ».

1.1. Immunité innée et immunité adaptative

Certaines situations (blessure, infection, greffe...) entraînent une réponse rapide, sans mémoire, indépendante du type de situation et qui constitue la première ligne de défense. C'est l'**immunité innée**.

Parfois l'intrus n'est pas reconnu comme tel ou sa prolifération est trop rapide et le problème n'est pas réglé. Il faut alors une autre réponse qui vise à (re)connaître le danger et à y apporter une réponse soigneusement adaptée. Elle est plus lente (4 à 7 jours), strictement dépendante du danger et crée une mémoire immunitaire. Cette mémoire permettra de répondre beaucoup plus vite à une nouvelle attaque du même intrus ; c'est elle qui est exploitée lors d'une vaccination. L'ensemble de cette réponse constitue l'**immunité adaptative** (aussi appelée **immunité acquise**).

2. LES DIFFÉRENTES CELLULES DU SANG

Le sang est composé d'un liquide (le plasma) et de cellules. Poussé par une pompe (le cœur), il circule dans des tuyaux, les vaisseaux (veines et artères).

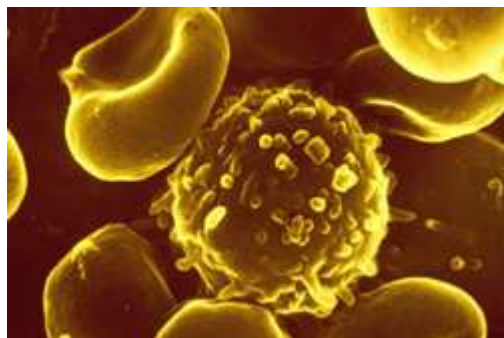
Le **plasma** c'est beaucoup d'eau avec des sels minéraux, des protéines (comme l'albumine), des sucres (comme le glucose), des lipides (comme le cholestérol).

Les cellules sont les globules rouges (appelés aussi érythrocytes ou hématies), les plaquettes et les globules blancs (appelés aussi cellules blanches ou leucocytes).

Les globules rouges transportent dans une benne (l'hémoglobine) l'oxygène qu'ils chargent dans les poumons et vont le livrer dans chacune des cellules de l'organisme ; au retour, ils rapportent vers les poumons le gaz carbonique qui est un des déchets de la vie cellulaire.

Les plaquettes, assistées par des protéines du plasma, se chargent d'obturer les brèches des vaisseaux pour éviter une trop grande perte de sang lors d'une blessure.

Les globules blancs regroupent cinq familles : **lymphocytes**, monocytes, polynucléaires (ou granulocytes) neutrophiles, éosinophiles et basophiles. Seule la dernière n'est pas impliquée dans la défense de l'organisme contre les microbes mais dans l'allergie.



Un globule blanc (au centre)
entouré de globules rouges

3. LES ACTEURS DE LA DEFENSE

Ce sont des cellules qui en temps normal circulent avec le sang ou qui sont stockées dans des organes lymphoïdes (tels que les ganglions, la rate, les amygdales, les végétations, l'appendice...) ou le thymus.

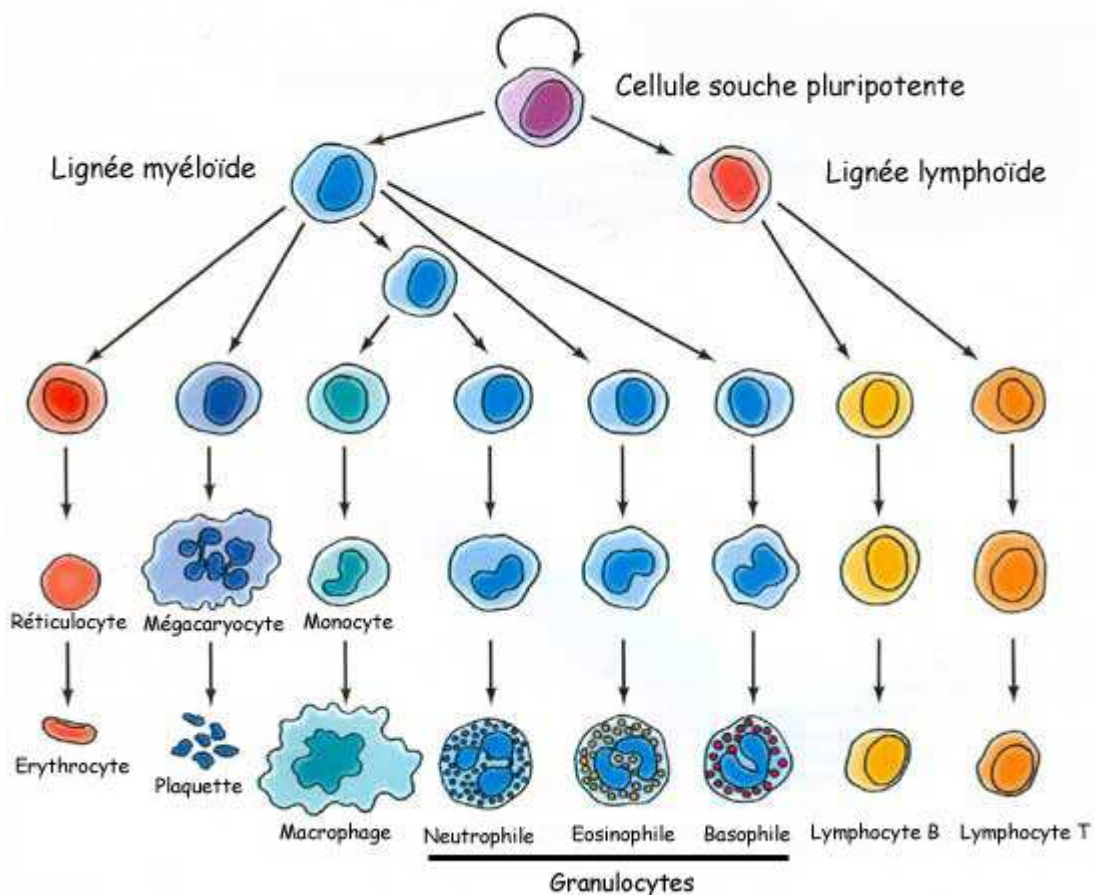
Ce sont :

- les lymphocytes B (dans le sang)
- les lymphocytes T (dans le sang et le thymus)
- les cellules tueuses NK (dans les ganglions)
- les polynucléaires neutrophiles (dans le sang)
- les cellules dendritiques (dans les ganglions ou la rate)
- les monocytes (dans le sang) qui deviennent des macrophages
- les polynucléaires éosinophiles (dans le sang)



Un lymphocyte humain

Elles proviennent toutes de cellules souches situées dans la moelle osseuse.



L'EPO (Erythropoïétine) est un facteur de croissance dont la présence entraîne la différenciation de la cellule myéloïde (bleus sur le schéma) en cellule précurseur des hématies (rouge sur le schéma) puis en globule rouge. C'est pour activer cette transformation et augmenter de façon importante le nombre de globules rouges que la prise d'EPO est indiquée dans certaines anémies. Accessoirement c'est aussi le but recherché par certains sportifs.

3.1. Ces acteurs au travail

Même si on est encore loin de tout connaître sur les mécanismes de l'immunité, on commence à cerner les choses.

Dans la lutte contre un microbe il faut :

- rentrer en contact avec lui
- l'éliminer sans réfléchir
- et si on n'y arrive pas, donner l'alarme et reconnaître l'intrus
- le marquer
- le capturer et le tuer
- le fichier pour s'en souvenir

Rentrer en contact

Les cellules immunitaires circulent dans le sang et dans la lymphe. C'est la ronde de surveillance. Tout microbe qui attaque (sur une blessure, par les voies urinaires, génitales, respiratoires ou digestives, ou directement à travers la peau saine) se retrouve vite dans la circulation sanguine ou lymphatique où il est repéré. Comme il se multiplie, il faut l'arrêter rapidement.

L'éliminer sans réfléchir

Ce sont les macrophages et les neutrophiles qui s'y collent. Ils reconnaissent les microbes pour autant que ceux-ci n'avancent pas masqués ou cachés dans une cellule (comme les virus) ; ils les ingèrent. Les cellules tueuses NK peuvent également les éliminer.

Lancer l'alarme

Les effets des premiers combats entre l'intrus et les macrophages provoquent l'inflammation qui a deux conséquences :

- elle dilate les vaisseaux (chaleur, rougeur, douleur, gonflement), augmente leur perméabilité et accroît la circulation du sang et de la lymphe : plus de cellules de défense arrivent et vont au combat, éventuellement en franchissant la paroi des vaisseaux.
- elle attire d'autres défenseurs, les neutrophiles et les cellules dendritiques

Quand elle capture un microbe dans un tissu infecté, une cellule dendritique migre rapidement vers les ganglions et y active alors les lymphocytes.

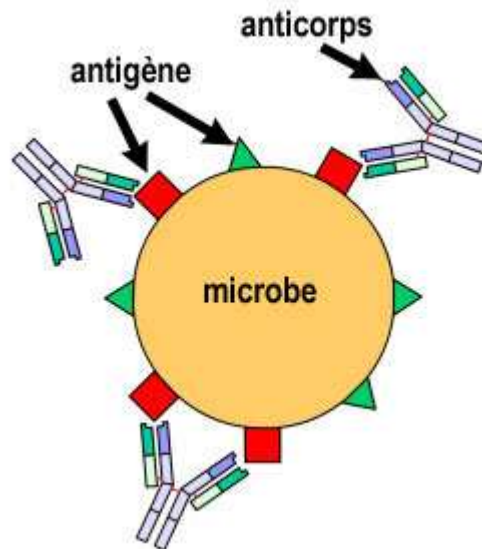
Reconnaître l'adversaire

Sur l'extérieur de la membrane d'un microbe il y a des molécules qui permettent de l'identifier. On les appelle des « **antigènes** » ; c'est un peu une tenue vestimentaire qui permet de reconnaître le microbe.

Quand une cellule dendritique capture un microbe, les antigènes deviennent encore plus accessibles, plus reconnaissables. Dans le ganglion, elle présente ces antigènes aux lymphocytes.

Le marquer

Chaque lymphocyte B est capable de produire une protéine **anticorps** (**immunoglobuline**) reconnaissant un antigène et un seul. Ainsi une population de ces cellules peut produire un ensemble d'anticorps différents dont seulement certains reconnaissent les antigènes du microbe.



Ceux des lymphocytes B qui libèrent une immunoglobuline pouvant se lier à un des antigènes de l'assaillant, se mettent à proliférer et à sécréter abondamment. Et eux seulement. Les immunoglobulines se fixent sur le microbe comme un doigt pointé sur lui indiquant qu'il est à abattre.

Le tuer

Les lymphocytes T reconnaissent les cellules infectées et les tuent.

Marqués par les immunoglobulines, un microbe finit par attirer les lymphocytes T et être attaqué puis digéré par les macrophages, les neutrophiles ou par les éosinophiles.

En plus des microbes marqués par les anticorps, les cellules NK, reconnaissent et tuent les cellules anormales comme les cellules tumorales ou les cellules infectées par des virus ou des bactéries intracellulaires.

Le fichier pour s'en souvenir

Dans ce combat, lymphocytes T et B ont développé un système de mémorisation des caractéristiques de l'assaillant pour, en cas de nouvelle attaque, produire très vite des lymphocytes T et B adaptés. Un vaccin crée cette mémoire sans passer par la maladie réelle.

4. LES IMMUNOGLOBULINES

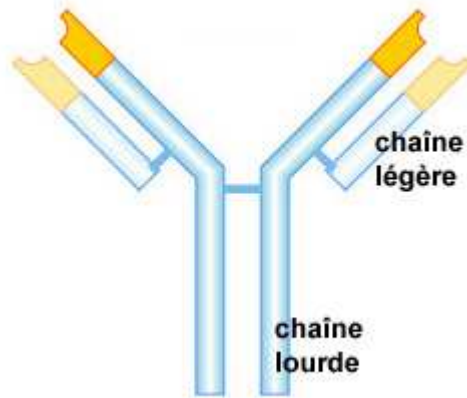
Les immunoglobulines sont normalement fabriquées et excrétées par les lymphocytes B matures (qu'on appelle alors « **plasmocytes** »).

4.1. Leur composition

Chez l'homme, les immunoglobulines (Ig) sont des protéines qui appartiennent à cinq familles : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM.

Les molécules d'Ig sont toutes basées sur le même principe : quatre chaînes d'acides aminés : deux petites chaînes (les **chaînes légères**) et deux grandes chaînes (**chaînes lourdes**). Pour une molécule donnée, les deux chaînes lourdes sont identiques, de même que les deux chaînes légères.

Chaque chaîne légère est associée à une chaîne lourde. Les chaînes lourdes sont associées entre elles.



Toutes familles d'immunoglobulines confondues, il n'y a que deux types de chaînes légères : lambda ou kappa ; les chaînes de type kappa représentent les deux tiers des chaînes légères. Quant aux chaînes lourdes, chaque famille d'immunoglobulines possède son propre type : alpha, delta, epsilon, gamma ou mu.

Famille d'immunoglobuline	Type de chaîne lourde	Type de chaîne légère
IgA	Alpha	Lambda ou kappa
IgD	Delta	Lambda ou kappa
IgE	Epsilon	Lambda ou kappa
IgG	Gamma	Lambda ou kappa
IgM	Mu	Lambda ou kappa

Les cellules immunitaires mettent en œuvre cinq stratégies principales pour éliminer un microbe avec l'aide des immunoglobulines. Les IgG participent à toutes ces stratégies, les IgA à trois d'entre elles et les IgM à deux seulement. C'est une des raisons qui font que les IgG sont les plus importantes des immunoglobulines.

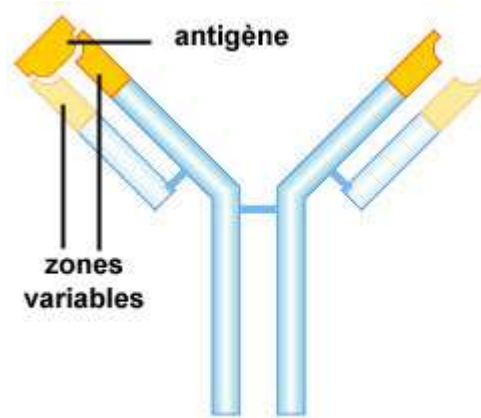
Lors d'une infection, les IgM et IgA sont les premières à être produites, les IgG viennent ensuite.

A l'époque des gendarmes à vélo, on avait l'habitude de dire qu'ils allaient toujours par deux. De même, dans la chasse aux antigènes, les IgA vont par deux et les IgM par cinq ; les autres sont des adeptes de la traque solitaire. C'est ce qui explique que la très grande part des molécules d'IgM se retrouve dans les vaisseaux sanguins et peu en dehors dans les tissus : leur grosse taille les empêche de passer à travers la paroi des vaisseaux. Mais les IgG, elles, peuvent traverser ; leur présence dans les tissus est donc un atout sérieux pour la défense de l'organisme.

4.2. Leur variabilité et leur fonction

Par une stratégie très compliquée qui passe par des réarrangements de gènes des chaînes des immunoglobulines, les lymphocytes B synthétisent une panoplie de chaînes lourdes et légères, qui diffèrent au niveau d'une extrémité (**zone variable**) ; l'autre extrémité, invariable, est appelée **zone constante**.

Ainsi sur le grand nombre de ces immunoglobulines, il y en a quelques unes dont les extrémités reconnaissent un antigène du microbe comme une clé reconnaît une serrure (complémentarité de formes). Elles s'y fixent.



Les cellules tueuses (cellules NK, macrophages, neutrophiles, éosinophiles) reconnaissent la zone constante des chaînes lourdes. Pour elles cela signifie « tuer le germe qui les porte ».

Les immunoglobulines couvrant un virus, une bactérie ou une toxine l'empêchent aussi de rentrer dans nos cellules.

Au cours de sa maturation un lymphocyte B synthétise plusieurs immunoglobulines : IgM d'abord, IgA ensuite et enfin IgG ; à chaque fois la zone constante est modifiée pour donner la zone constante de la famille suivante ; mais la zone variable est conservée.

Ainsi donc, au cours de sa maturation, quelle que soit l'outil qu'il produit (IgM, IgA ou IgG), un même lymphocyte reconnaîtra toujours le même antigène.

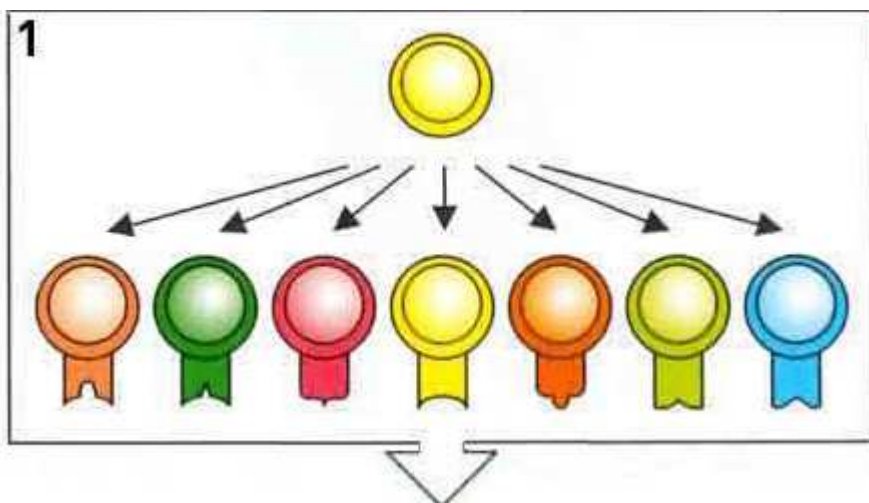
4.3. Leur origine clonale

Tout Waldenströmien connaît l'expression « présence d'un pic d'IgM monoclonale ». Mais que signifie « monoclonale » ?

Au départ, dans la moelle osseuse, une cellule précurseur de lymphocytes B est capable de donner naissance à elle seule à toute une population de lymphocytes fils identiques à elle.

Ces lymphocytes B synthétisent chacun, en petite quantité, une immunoglobuline différente de celle de ses lymphocytes frères. C'est un peu le catalogue de ce que le clone peut fabriquer comme modèles d'immunoglobulines.

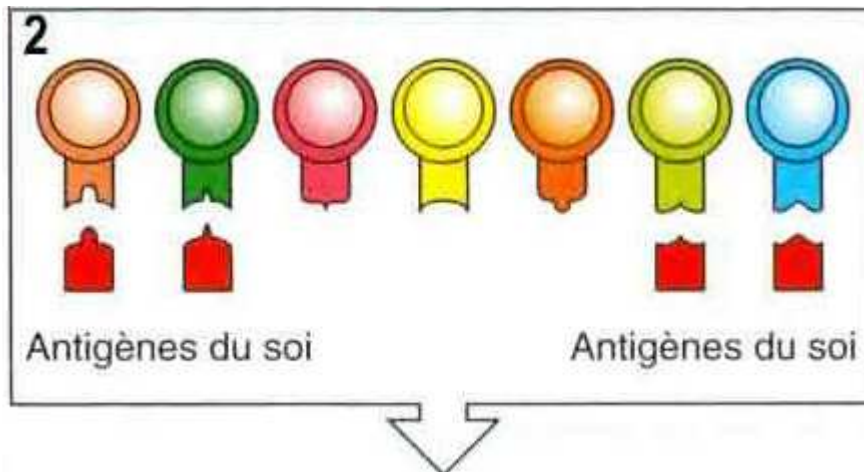
Un précurseur unique donne beaucoup de lymphocytes qui fabriquent chacun une immunoglobuline, et une seule, différente de celle des autres.



De ces immunoglobulines il y en a même qui reconnaissent des molécules normales de notre organisme ; il ne faut surtout pas qu'elles soient produites en grande quantité (sinon cela provoque une maladie auto immune, c'est-à-dire la destruction des cellules du patron !). Il y a donc un processus d'élimination des lymphocytes.

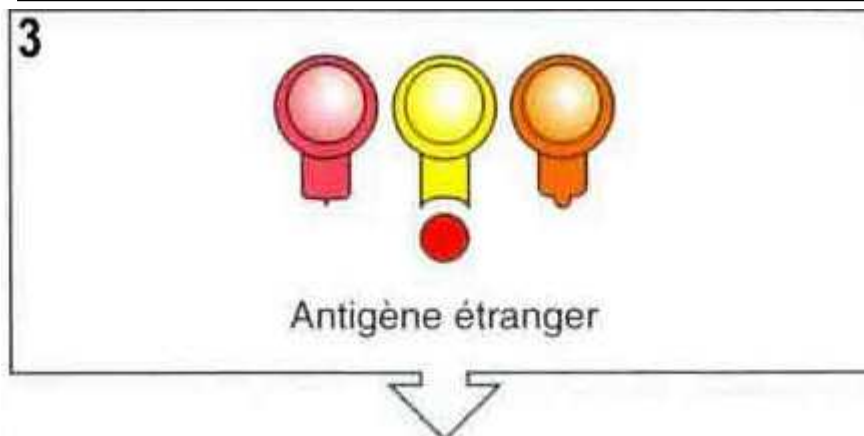
Les lymphocytes donnant une immunoglobuline qui reconnaît des molécules ou des cellules normales de notre organisme, sont éliminés.

de ces



Parmi les lymphocytes qui restent, ne sont activés que ceux qui reconnaissent un antigène du microorganisme à éliminer. C'est la sélection de ceux qui sont efficaces.

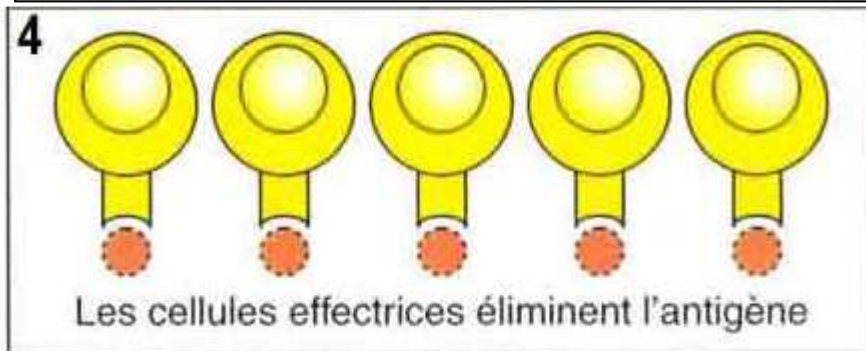
Un de ces lymphocytes dits naïfs rencontre un antigène étranger.



Il y a alors deux destinées pour ce lymphocyte B choisi :

- il donne naissance à de nombreux lymphocytes identiques à lui ; c'est un clone de lymphocytes. Ils excrètent en grande quantité des immunoglobulines reconnaissant l'antigène. Ensuite, leur mission terminée, ils meurent.

Il est activé puis prolifère en un grand nombre de lymphocytes qui produisent tous exactement la même immunoglobuline.



- mais il donne également quelques lymphocytes mémoire qui seront stockés dans l'éventualité d'une autre attaque par le même microbe. Activés alors par le même antigène, ils se diviseront abondamment et produiront en quantité l'immunoglobuline correspondante. Les étapes 1 et 2 ne seront pas nécessaires et l'on aura ainsi gagné beaucoup de temps dans la mise en place de la défense.

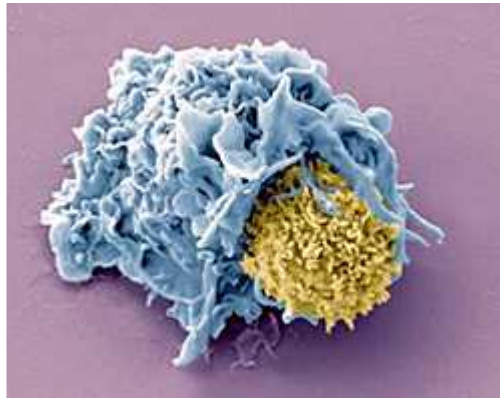
La population des cellules-filles qui proviennent d'un seul lymphocyte sélectionné constitue un « clone ». Et donc une **immunoglobuline monoclonale** c'est l'ensemble des molécules d'immunoglobulines qui reconnaissent toutes le même antigène et sont issues de la sécrétion de ce clone.

Dans le cas de la maladie de Waldenström, cette immunoglobuline monoclonale est une IgM, mais pour d'autres maladies cela pourra être une IgA ou une IgG.

5. EN RÉSUMÉ

- ✓ Dans le sang, les globules rouges (hématies) transportent l'oxygène et le gaz carbonique, les plaquettes bouchent les coupures des vaisseaux sanguins et les globules blancs se chargent de la défense de l'organisme.
- ✓ La protection de l'organisme contre des microorganismes pathogènes nécessite de distinguer « soi » de « non-soi », et « soi sain » de « soi malade ».
- ✓ Une famille de globules blancs, les lymphocytes B, produit et excrète des protéines (les immunoglobulines) qui reconnaissent et se lient à des molécules (antigènes) qui sont sur l'extérieur des microorganismes.
- ✓ Fixées sur un microorganisme, les immunoglobulines indiquent à d'autres familles de globules blancs que ce microorganisme est à éliminer.

- ✓ Les cinq familles d'immunoglobulines sont constituées de deux chaînes légères identiques (lambda ou kappa) et deux chaînes lourdes identiques (alpha, gamma, delta, epsilon ou mu).
- ✓ Les antigènes d'un microorganisme sont comme des éléments vestimentaires qui permettent de le reconnaître.
- ✓ C'est grâce à leurs extrémités variables que les immunoglobulines reconnaissent et se fixent sur un antigène.
- ✓ Une cellule précurseur de lymphocytes B est capable de donner naissance à une population de lymphocytes.
- ✓ Chacun de ces lymphocytes synthétise une immunoglobuline différente de celle de ses lymphocytes frères. Ceux qui reconnaissent les antigènes d'un intrus sont sélectionnés, produits en grand nombre et activés pour qu'ils excrètent abondamment les immunoglobulines se liant aux antigènes. On les appelle alors des plasmocytes.



LA MALADIE DE WALDENSTRÖM

1. AUTRES NOMS

« Macroglobulinémie de Waldenström » (parce l'IgM fait partie de la famille des macroglobulines sanguines).

Mais également « lymphome lymphoplasmocytaire » dans un vocabulaire plus technique.

Et parce que nous sommes intimes avec elle, nous nous autoriserons à lui donner le petit nom de Wald (c'est plus facile à prononcer !).

2. QU'EST CE QUE C'EST ?

C'est un cancer, parce qu'une lignée de cellules de la moelle osseuse se multiplie de façon incontrôlée. L'évolution est lente et c'est pour cela qu'on le qualifie de « cancer indolent ». La maladie peut être asymptomatique (sans symptômes) pendant une période parfois longue et on peut mourir avec Wald sans mourir à cause de Wald.

La cellule indisciplinée est un lymphocyte B.

C'est une maladie rare : 3 à 4 nouveaux cas par an et par million d'habitants.

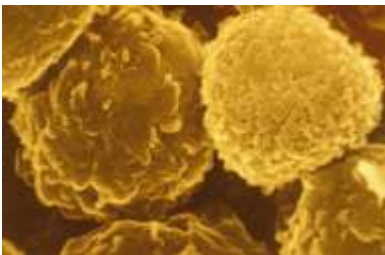
Une autre maladie, la MGUS (gammaglobulinémie monoclonale de signification indéterminée) peut elle aussi montrer une grande concentration d'immunoglobulines, IgG, IgA ou IgM. Il y a une réelle proximité entre MGUS à IgM et Wald puisque certaines MGUS se transforment en Wald.

3. UN CANCER

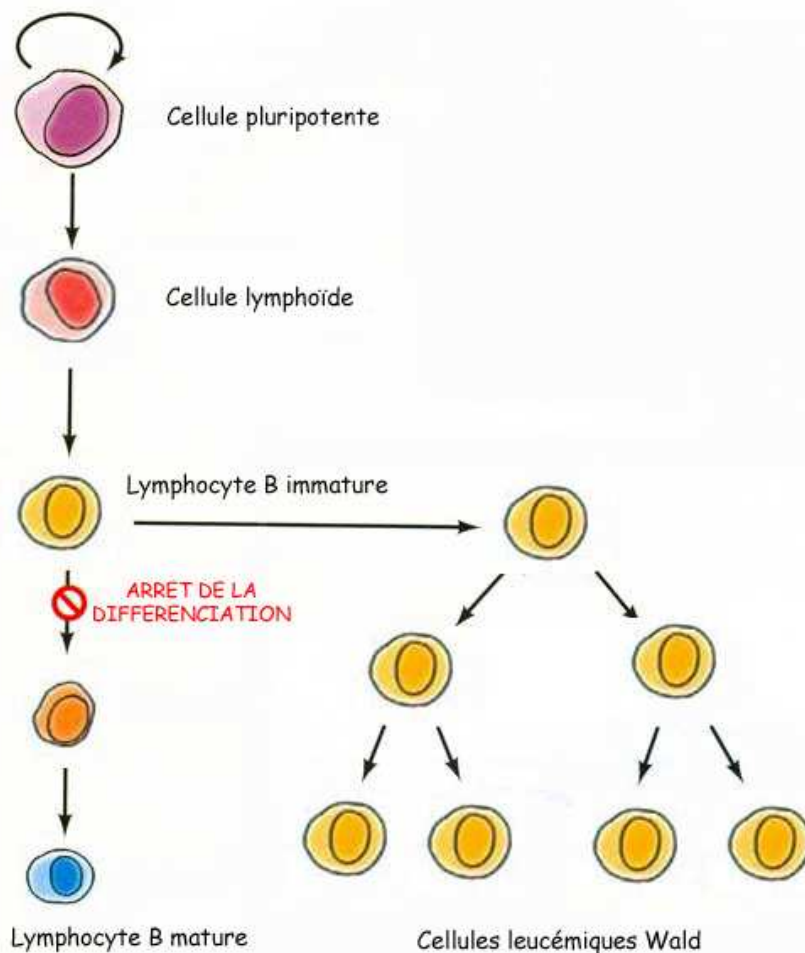
3.1. Qu'est-ce qu'un cancer ?

C'est une cellule qui se divise de façon non contrôlée et donne ainsi naissance indéfiniment à de nombreuses cellules identiques qui constituent une tumeur.

Dans la moelle osseuse, lors de la transformation d'un précurseur en lymphocyte B, la cellule se divise, passant par des stades de plus en plus matures ; c'est ce qu'on appelle la différenciation. Les divisions cessent dès que la cellule a atteint son stade terminal de différenciation.



Lymphocytes : mature (à droite),
immature (à gauche)



Dans Wald, la cancérisation se situe pendant la différenciation : un événement génétique bloque la maturation et les cellules cancéreuses continuent à se diviser sans maturer.

3.2. Pourquoi cette cellule devient-elle indisciplinée ?

Parce que pendant une division, lorsque l'ADN a été recopié, il s'est glissé une erreur sur un ou des gènes importants, voire un morceau de chromosome a disparu ou il y a eu échange de matériel entre deux chromosomes.

3.3. Quels gènes ?

Des gènes qui interviennent dans :

- la division cellulaire
- la différenciation cellulaire
- l'apoptose, une sorte de suicide programmé de la cellule
- la réparation des erreurs lors de la copie des chromosomes

3.4. Un seul gène ?

Non, il est rare que ce soit un seul gène modifié qui mène une cellule jusqu'à la cancérisation. Mais dans ce phénomène, certains gènes, peu nombreux, sont plus importants que d'autres ; ce sont eux qu'on peut retrouver très fréquemment sous une forme abîmée chez la plupart des malades d'un cancer donné. Par exemple dans Wald, chez 50% des malades on peut observer une délétion sur le bras long du chromosome 6... mais 50% ne l'ont pas et ont effectivement Wald.

Des gènes plus accessoires interviennent aussi pour potentialiser les désordres liés aux premiers, empêcher que l'erreur soit corrigée ou bloquer une voie alternative. Ils ne sont pas tous nécessaires et peuvent être interchangeables, mais à eux seuls ils ne peuvent initier un cancer.

L'étape initiale est donc une ou des modifications de l'ADN. Cette modification peut être due à une mutation spontanée (c'est-à-dire « la faute-à-pas-d'chance »), une cause physique (rayonnement

solaire dans le cancer de la peau, irradiation par des composés radioactifs...), une cause chimique (pesticides dans l'alimentation, tabac, alcool, amiante...), certains virus (Epstein-Barr, HTLV1 ...).

Ces modifications génétiques peuvent être pour partie reçues de nos parents et pour l'autre partie acquises pendant notre vie (hasard, alimentation, comportement, environnement...).

C'est donc une combinaison de modifications génétiques qui aboutit à un cancer. Et c'est aussi parce que cette combinaison peut être partiellement différente d'un malade à un autre, que l'on constatera des différences entre malades d'un même cancer.

3.5. Dans Wald, la même IgM pour tout le monde ?

D'un malade à l'autre, l'IgM produite en excès est-elle dirigée contre le même antigène, par exemple une molécule du virus de la grippe ?

Non, c'est le hasard qui décide de la cellule qui devient cancéreuse : au regard des milliers d'IgM possibles, la probabilité est infime pour que ce soit rigoureusement la même IgM chez deux malades.

Deux études déjà anciennes ont montré que :

- chez quatre frères atteints de Wald, les IgM étaient différentes
- chez deux vrais jumeaux, c'était également le cas (les chaînes légères étaient même différentes, lambda et kappa !).

C'est aussi une des raisons qui font des différences entre malades en matière de symptômes.

3.6. Wald est-il héréditaire ?

Si héréditaire veut dire que le fait d'avoir un parent Wald entraîne pour un individu une chance sur deux, voire plus, d'être également malade, alors on peut dire que non.

Mais si l'on veut dire que cet individu a une probabilité plus grande que la population générale d'avoir Wald, alors la réponse est oui. C'est ce qu'on appelle une prédisposition.

Mais une prédisposition, c'est comme une tombola : on ne gagne pas forcément... en l'occurrence on n'est pas forcément atteint.

Les résultats d'une étude récente, sur plus de 1000 malades atteints de Wald, montre que 26% d'entre eux ont un parent (mais pas tous !) du premier degré (parents, enfants, sœurs, frères) ou du deuxième degré (grands parents, petits enfants, cousin(e)s germain(e)s) atteint d'un cancer des lymphocytes B (essentiellement lymphome non hodgkinien, leucémie lymphoïde chronique, Wald ou myélome multiple). Dans certaines de ces familles, les malades ne sont atteints que de Wald.

Mais 74% des malades Wald n'ont pas d'autre malade dans leur famille...

4. DIAGNOSTIC

4.1. Hémogramme - Numération de la formule sanguine (NFS)

C'est l'analyse quantitative et qualitative des cellules du sang. Elle permet par exemple de mettre en évidence une anémie. Ainsi sont comptés les globules rouges, les plaquettes, les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles, les polynucléaires éosinophiles, les polynucléaires basophiles et les monocytes.

Sont aussi présentés des paramètres importants pour le diagnostic d'une anémie (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen (VGM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) et concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

Elle n'est pas significativement modifiée pendant la phase asymptomatique de Wald.

4.2. La vitesse de sédimentation

Lorsque les patients consultent pendant la phase silencieuse de la maladie, et pas à la suite d'alertes (gêne, douleur, fatigue...), ce sont souvent des examens de routine qui mettent la puce à l'oreille : ainsi la constatation d'une vitesse de sédimentation (VS) durablement élevée entraîne les premières investigations complémentaires.

Pour mesurer une VS, on laisse reposer à la verticale un tube de sang anticoagulé ; les globules rouges tombent au fond du tube. La VS est alors la hauteur, en mm, de la couche de globules rouges sédimentés pendant la première heure.

Une VS habituelle est de l'ordre de 15 à 20 mm chez l'homme et 20 à 30 mm chez la femme.

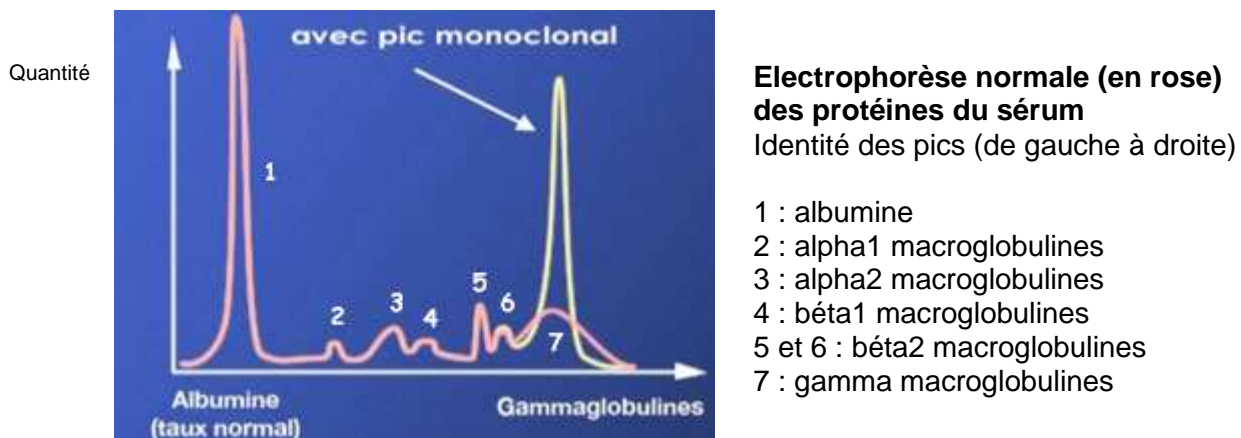
C'est un examen sensible mais peu spécifique : une VS peut s'élever à cause d'une inflammation, une infection, une grossesse ...

Mais généralement elle revient à un niveau normal en quelques semaines voire moins, sauf lors d'une inflammation longue ou permanente (arthrite, rhumatisme articulaire). Donc en cas de VS constamment élevée, des examens complémentaires sont réalisés, dont le dosage de la CRP (Protéine C réactive) et l'électrophorèse des protéines du sérum.

La CRP est élevée dans le cas d'un épisode inflammatoire mais pas dans celui de Wald. Son dosage permet donc de faire la différence entre ces deux possibilités.

4.3. Electrophorèse des protéines sériques

C'est un examen qui sépare sur un gel, grâce à un champ électrique, les grandes familles de protéines du sérum.



Avec Wald, un pic supplémentaire (parfois plusieurs) apparaît dans la zone des gamma macroglobulines. Le pic permet d'estimer la concentration des IgM.

L'expérience montre que la présence ou pas de symptômes, leur nature et leur intensité, ne sont pas directement liées à une concentration d'IgM. Ainsi la comparaison de son taux d'IgM à ceux d'un autre malade n'est pas informative. C'est plutôt, pour un malade donné, l'évolution du pic et non pas la concentration d'IgM, que le médecin surveillera.

4.4. Immunofixation

Si un tel pic est observé, on procède ensuite à une immunofixation.

Cette opération a pour but de vérifier :

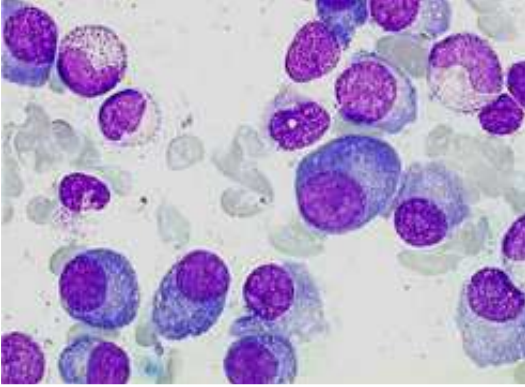
- si le pic est celui d'une immunoglobuline,
- de déterminer son identité (IgA, IgG ou IgM ce qui revient à savoir si la chaîne lourde est une chaîne alpha, gamma ou mu)
- et de déterminer l'identité de sa chaîne légère (lambda ou kappa).

Lors d'un diagnostic de Wald, cet examen indiquera donc que la chaîne lourde est une chaîne mu et que la chaîne légère est une chaîne lambda ou kappa (la plus fréquente est kappa).

4.5. Myélogramme

C'est l'examen au microscope d'un prélèvement, étalé sur une lame de microscope, de moelle osseuse du sternum ou de la crête iliaque (os qui fait saillie au niveau de la hanche). Il permet d'observer le nombre et l'aspect des cellules précurseurs des globules rouges, globules blancs et

plaquettes. Il indiquera en particulier si le lymphocyte anormal infiltre la moelle et dans quelle proportion. Ce paramètre est important pour le diagnostic et le suivi de Wald.



Myélogramme
Les cellules avec un noyau bien marqué et décentré sont des plasmocytes.

4.6. Biopsie ostéo-médulaire (BOM)

C'est le prélèvement d'un fragment (une carotte) de moelle osseuse de la crête iliaque. Elle peut donner les mêmes indications que le myélogramme mais permet également d'observer les cellules précurseurs en trois dimensions et en particulier de mettre éventuellement en évidence des petits amas de cellules tumorales. C'est un examen plus complet que le myélogramme mais plus délicat à mettre en œuvre. Lui aussi est indiqué pour le suivi de Wald.

4.7. Immunophénotypage

En plus des protéines communes à tous les stades, la cellule porte sur sa membrane quelques protéines qui sont caractéristiques de la lignée cellulaire (cellule de foie, globule rouge, lymphocyte B etc...) et du stade d'évolution dans lequel elle se trouve. Ces marqueurs ont souvent des noms commençant par CD suivi d'un nombre.

A chaque stade il existe une possibilité pour que la cellule se transforme en cellule cancéreuse. Donc identifier les marqueurs membranaires de la cellule cancéreuse permet de distinguer deux leucémies entre elles. Cette identification des marqueurs est l'immunophénotypage.

Ainsi, typiquement le lymphocyte responsable de Wald porte les protéines IgM, CD19, CD20, CD22 et CD79 mais pas les CD5, CD10 ou CD23.

Il est donc dit « IgM+, CD5-, CD10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79+ et CD23- » c'est cette combinaison de protéines présentes et de protéines absentes qui est sa carte d'identité. Un peu comme si on disait : « Vous reconnaîtrez facilement Wald car il porte un chapeau haut de forme, des lunettes et une queue de pie, mais pas de jean, ni de basket, ni de piercing... »

Autre utilisation de ces marqueurs : c'est à la protéine CD20 que se fixe le Rituximab, entraînant la mort des lymphocytes B Wald, mais aussi hélas, également celle d'autres lymphocytes B non Wald (car ils sont également CD20+). En revanche le Rituximab ne touche pas les lymphocytes T qui, eux, sont CD20-.

5. QUELLES CONSÉQUENCES ?

Trois caractéristiques de la prolifération du lymphocyte B anormal peuvent expliquer les différentes conséquences possibles :

- ces lymphocytes B infiltrent progressivement la moelle osseuse, parfois aussi les ganglions ou la rate → troubles immunitaires, anémie, thrombopénie ;
- la protéine monoclonale produite par les lymphocytes B anormaux se retrouve en grande quantité dans le sang → hyperviscosité, cryoglobulines, hématies en rouleaux, amylose, troubles de l'hémostase ;
- cette protéine est un anticorps (une IgM), c'est-à-dire une molécule capable d'en reconnaître spécifiquement une autre → agglutinines froides, neuropathies, troubles de l'hémostase.

5.1. Troubles de l'immunité

Au fur et à mesure de l'évolution de Wald, même si c'est lentement, le nombre de lymphocytes B anormaux augmente dans la moelle.

En compétition avec lui pour l'espace, les composés nutritifs, les facteurs de croissance..., les progéniteurs des lymphocytes B normaux deviennent moins nombreux. Comme ce sont eux qui produisent les IgA, les IgG et les IgM normales (celles qui ne constituent pas le pic monoclonal), le taux de ces immunoglobulines diminue dans le sang.

Et donc la défense immunitaire est amoindrie. C'est pourquoi, un malade de Wald sera plus sensible aux infections bactériennes.

Et pourtant il est plein d'IgM et l'IgM est un anticorps !

C'est exact, mais l'IgM est monoclonale, c'est-à-dire qu'elle ne reconnaît qu'un seul antigène, un seul microorganisme, pas les autres. Et les autres germes sont légions.

Alors si les IgA, IgG et IgM normales, les seules sur lesquelles nous pouvons compter, sont en taux trop faible, les infections seront nombreuses.

5.2. Anémie et thrombopénie

Dans la moelle osseuse, de même que l'infiltration des lymphocytes anormaux fait diminuer les progéniteurs de lymphocytes B normaux, elle peut provoquer aussi une baisse des nombres de cellules précurseurs des globules rouges ou des plaquettes.

Les conséquences en sont une anémie (globules rouges en nombre insuffisant) ou une thrombopénie (plaquettes en nombre insuffisant).

L'anémie se traduit par un manque d'hémoglobine et donc une mauvaise alimentation des cellules en oxygène. La fatigue, en particulier la fatigue musculaire, en est la compagne. Mais attention, toute anémie n'est pas due forcément à Wald et des investigations supplémentaires peuvent être demandées.

Les plaquettes sont impliquées dans la réparation des dommages d'un vaisseau sanguin. C'est pourquoi la thrombopénie entraîne des risques d'hémorragies ou d'hématomes (les « bleus »).

5.3. Fatigue

La présence d'une fatigue permanente est évoquée par nombre de malades. Mais certains médecins généralistes qui ne connaissent pas ou peu Wald restent sourds à cette plainte.

« Et pourtant, elle est là... » (Galilée, 1616, citation peut-être apocryphe !).

5.4. Hyperviscosité

Parce qu'il contient de l'IgM en concentration importante et parce que cette protéine est une grosse protéine (souvenez-vous : l'IgM circulante est un complexe de cinq molécules d'IgM), le sang d'un malade de Wald est plus visqueux qu'un sang normal.

Essayez de boire de l'eau à la paille : c'est facile. Maintenant essayez avec du sirop pur : il faut aspirer plus fort mais c'est encore possible. Enfin, testez le miel : là, il faut faire un gros effort. Et bien dans un vaisseau sanguin, surtout un vaisseau fin, c'est pareil ; le sang circulera d'autant moins bien qu'il sera plus visqueux.



On met en évidence une hyperviscosité sanguine, sans vraiment la quantifier, par une de ses conséquences, la dilatation des vaisseaux de la rétine (examen de fond d'œil).

Chez un malade de Wald cette hyperviscosité peut être la cause d'hémorragies nasales ou buccales, de maux de tête, de troubles de la vue, de la marche ou de l'équilibre.

5.5. Cryoglobulines de type I

Il arrive que l'IgM monoclonale devienne insoluble à une température inférieure à 37°. Elle redevient soluble lorsque la température remonte.

Ainsi dans des parties du corps plus exposées au froid (extrémités des membres, nez, oreilles), cette protéine sanguine en devenant insoluble risque de boucher les vaisseaux sanguins, surtout s'ils sont petits et de provoquer des nécroses.

Pour les malades de Wald qui présentent de telles cryoglobulines, on déconseille fortement l'ascension hivernale de l'Everest par sa face nord !

5.6. Hématies en rouleaux

Normalement les hématies ne se touchent pas car leur membrane est électriquement chargée et de même signe (donc elles se repoussent). Mais la grande concentration d'IgM entraîne l'adsorption non spécifique d'une partie de ces IgM sur les hématies, modifiant la charge électrique de leur membrane. Les hématies s'attirent et s'empilent alors comme dans un rouleau de pièces de monnaie.



Hématies en rouleau

5.7. Amylose

Il arrive que la chaîne légère d'IgM soit synthétisée en excès par rapport à la chaîne lourde. Cette chaîne légère, libre dans le sang, peut se combiner à d'autres molécules normalement présentes (comme des glycoprotéines) pour former des fibres. C'est une complication rare (2% des patients).

Ces fibres se déposent au niveau du cœur, du tube digestif, du système nerveux, des reins ; c'est l'amylose AL.

Elles envahissent peu à peu l'organe et en altèrent le fonctionnement normal :

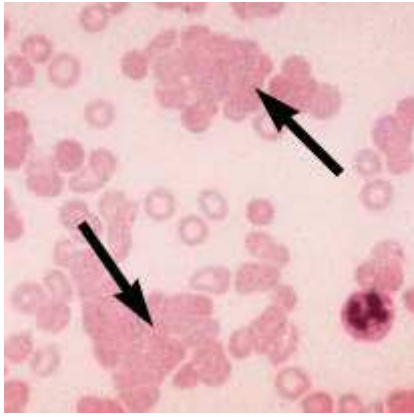
- cœur : essoufflement et insuffisance cardiaque, anomalie rythmique
- système nerveux : engourdissement, fourmillement aux extrémités des membres
- tube digestif : constipation ou diarrhée
- rein : fuite de protéines dans les urines, notamment d'albumine

5.8. Agglutinines froides

Dans le mécanisme d'activation des lymphocytes B, il y a une étape d'élimination des lymphocytes produisant des anticorps dirigés contre des molécules normales de l'organisme (cf étape 2 du schéma du paragraphe 4.3). Si cette étape est omise, des auto-anticorps peuvent être produits, initiant une maladie auto-immune (attaque de l'organisme qui les fabrique).

Il arrive ainsi que chez un malade de Wald l'IgM monoclonale reconnaisse une protéine de la membrane des globules rouges et se fixe à elle lorsque la température baisse. Ces hématies meurent entraînant une anémie.

A l'observation d'un prélèvement sanguin au microscope, ces hématies apparaissent agglutinées ; mais ce n'est pas le cas dans l'organisme.



Hématies agglutinées

5.9. Neuropathies

Chez certains malades de Wald, l'IgM produite en excès reconnaît et se fixe sur MAG, une protéine se liant à la myéline (substance qui protège les nerfs comme la gaine de plastique protège et isole le fil électrique). La myéline est alors détruite ; le message électrique, qui transite par le nerf, sera altéré et le nerf lui-même peut être endommagé.

Cela se traduit par de la faiblesse musculaire, des douleurs, des engourdissements, des picotements, des brûlures, des troubles de l'équilibre...

L'amylose et les cryoglobulines peuvent également engendrer des neuropathies.

5.10. Troubles de l'hémostase

On entend par là des troubles de l'agrégation plaquettaire ou de la coagulation du sang.

En cas de brèche dans un vaisseau, en parallèle de l'agrégation plaquettaire, certaines protéines du plasma, la partie liquide du sang, initient la constitution d'un réseau de fibrine qui enserre les plaquettes agrégées et bouche le trou du vaisseau.

L'IgM monoclonale de Wald peut reconnaître et se lier au facteur von Willebrand, une grosse protéine essentielle dans l'agrégation plaquettaire. Il s'agit alors d'une activité d'auto-anticorps.

Mais, parce qu'elle est en concentration importante, elle peut aussi s'adsorber passivement sur le facteur VIII de coagulation qui, lui, intervient dans la coagulation du plasma. Elle inhibe ainsi son activité coagulante.

Dans un cas comme dans l'autre, le résultat est un risque accru d'hémorragies spontanées, d'hématomes.

6. EN RÉSUMÉ

- ✓ La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie de Waldenström ou lymphome lymphoplasmocytaire, est un cancer.
- ✓ C'est un cancer à évolution lente qui peut rester quasi sans symptôme pendant une longue période.
- ✓ Les cellules cancéreuses sont des lymphocytes B appartenant à un seul clone et qui sécrètent une IgM monoclonale.
- ✓ Ce cancer est dû à la modification irréversible de plusieurs gènes de ces cellules.

- ✓ Avoir un ascendant atteint de Wald peut signifier avoir une prédisposition pour cette maladie ou un autre lymphome, sans pour autant être assuré de l'avoir soi-même. Mais cette prédisposition ne concerne les descendants que de 26% des malades.
- ✓ Lorsque Wald est détecté par hasard c'est souvent par une vitesse de sédimentation durablement élevée.
- ✓ Une électrophorèse des protéines sériques est alors réalisée, qui montre un pic monoclonal dans la zone des gammaglobulines.
- ✓ L'immunofixation apprend ensuite que ce pic monoclonal est constitué d'une IgM à chaîne légère kappa (souvent) ou lambda.
- ✓ Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire (BOM) permettent d'évaluer le niveau d'envahissement de la moelle osseuse par les lymphocytes anormaux.
- ✓ Grâce à l'immunophénotypage de la cellule tumorale on peut faire la différence avec certaines leucémies.
- ✓ Les conséquences pour l'organisme découlent soit de l'infiltration de la moelle, soit de la forte concentration d'une même protéine, soit de la capacité de l'IgM monoclonale à reconnaître un antigène et à se lier à lui.
- ✓ Une infiltration importante de la moelle diminue le nombre de cellules précurseurs :
 - des lymphocytes, d'où une baisse des concentrations d'IgA et IgG. La conséquence en est une sensibilité plus grande aux infections.
 - des globules rouges, d'où une anémie qui entraîne une fatigue importante, notamment musculaire.
 - des plaquettes, d'où une thrombopénie et un risque accru d'hémorragies et d'hématomes.
- ✓ Une fatigue importante, non liée à une anémie, est également très souvent présente.
- ✓ L'hyperviscosité du sang est liée à la grande concentration d'une grosse protéine (ce qu'est l'IgM). Elle est la cause de symptômes divers comme des hémorragies nasales ou buccales, des maux de tête, des troubles de la vue ou de l'équilibre, une hypertrophie cardiaque... Cette hyperviscosité peut être mise en évidence par un examen de fond d'œil.
- ✓ Il arrive que l'IgM monoclonale devienne insoluble à une température inférieure à 37°. Dans des parties du corps les plus exposées au froid (extrémités des membres, nez, oreilles), cette protéine insoluble bouche les vaisseaux sanguins les plus petits et provoque des nécroses.
- ✓ En concentration excessive, la chaîne légère d'IgM peut se combiner à des protéines normales pour former des fibres ; celles-ci se déposent au niveau de différents organes, altérant leur fonctionnement normal. C'est une amylose.
- ✓ Si l'IgM monoclonale s'adsorbe sur le facteur VIII de coagulation, cela entraîne des risques d'hémorragies.
- ✓ Lorsque l'IgM reconnaît spécifiquement et se lie à une protéine de la membrane des globules rouges, ceux-ci meurent entraînant une anémie.
- ✓ Si c'est une protéine liée à la myéline (gaine des nerfs) qui est reconnue, la conséquence est alors une neuropathie (douleurs, engourdissement, picotement, trouble de l'équilibre).
- ✓ Enfin s'il s'agit du facteur von Willebrand, protéine impliquée dans l'action des plaquettes, on pourra constater un risque supérieur d'hémorragies et d'hématomes.