|  |
| --- |
| **FICHE : PROLIFERATION LYMPHOÏDE, Ig MONOCLONALE, CLONALITÉ** |

**• Immunoglobulines = récepteur (membranaire) à l’antigène des LB (BCR) ou Ig sérique :**

Glycoprotéines portant la fonction anticorps, très hétérogènes sur le plan biochimique et fonctionnel -> diversité de reconnaissance des multiples antigènes (Ag). 5 types : IgG, IgA, IgB, IgD, IgE

- Structure d’un monomère  :

° 2 chaines légères L (κ : ch. 2 ou λ : ch. 22, domaines D et J) et 2 chaines lourdes H (ch. 14, domaines V, D ,J)

° 1 partie variable Fab (site de reconnaissance antigénique) et 1 partie constante Fc (activité biologique, γ, α, β, δ, ε)

- Déterminants antigéniques des Ig :

*Isotypes*(classes et sous-classes) : parties constantes des chaines lourdes (γ, α, β, δ, ε) et des chaines légères (κ, λ) des Ig. Identiques d’un individu à l’autre au sein d’une même espèce, indépendants de la fonction Ac.

*Allotypes* : différence dans la structure primaire des Ig chez des individus de même espèce, pour une même classe et sous-classe.

*Idiotypes :* situés sur le domaine variable et les structures hypervariables des Ig.

**• Prolifération lymphoïde :**

- *dans la moelle osseuse*: 1 précurseur B -> 1 LB « naïf » par réarrangement des gènes des Ig : cellule souche -> cellule pro B (par *réarrangement des domaines D et J sur les deux ch.14)* -> cellule pré B (*par réarrangement des domaines V/D/J et expression d’une pseudochaine légère)* -> cellule B immature *(par réarrangement V/J chaine légère et épissage alternatif)* avec IgM à sa surface-> cellule mature avec IgM et IgD à sa surface

- *dans le follicule lymphoïde*: le LB naïf rencontre l’Ag et se présente à un LT auxiliaire (via CMH II) et peut se transformer en plasmocyte à IgM ou subir des mutations somatiques et des commutations isotypiques dans le centre germinatif et se transformer soit en LB mémoire soit en plasmoblaste (-> plasmocyte dans la moelle osseuse -> sécrétion d’Ac)

**• Mécanismes de diversité des Ac :**

|  |  |
| --- | --- |
| **Dans la moelle osseuse** | **Dans les ganglions** (maturation d’affinité) |
| *diversité combinatoire :* assemblage des segments V et J (chaine légère κ ou λ) et V, D et J (chaines lourdes) par exclusion allélique (dans chaque LB différencié ne sont fonctionnels qu’un seul locus de ch. lourde et un seul locus de ch. légère). | *commutation isotypique*: mécanismes par lequel un même clone peut synthétiser des Ac de même spécificité mais de classe différente. Une même partie variable peut être associée à des gènes constants différents.  *Anomalie :* translocation (myélome) |
| *diversité jonctionnelle*: insertion ou délétion de nucléotides à la jonction entre les segments de gènes recombinés | *hypermutations somatiques* (enzyme AID) |
| *assemblage ch.légère*(kappa ou lambda)*/ch.lourde :* aléatoire |  |

**• Clonalité d’une population lymphoïde :**

- Clone = ensemble de cellules dérivées par division d’une même cellule

- Prolifération cellulaire monoclonale des LB et LT = population cellulaire homogène exprimant le même récepteur pour l’Ag (proliférations malignes souvent monoclonales), génétiquement identique, même fonction Ac, même charge électrique (bande étroite) et même migration électrophorétique.

- CD (cluster de différenciation) = ensemble des Ac monoclonaux qui reconnaissent une même molécule (par extension, cette molécule est désignée CD) -> applications : immunophénotypage, diagnostic (groupe sanguin, phénotypage lymphocytaire, prolifération maligne), anti-TNF, anti-CD20

**• Diagnostic d’une Ig monoclonale dans le sang ou dans les urines :**

Anomalie fréquente qui augmente avec l’âge, stt chez les hommes et sujets de race noire.

Signes de découverte : ↑VS, anémie, électrophorèse de protéines systématique.

Etiologie : Ig monoclonale « bénigne » ; myélome multiple IgG, IgA, ch.légères ; amylose primitive.

|  |
| --- |
| 1) Caractérisation de l’Ig monoclonale (étape immunochimique)  - *électrophorèse des protides sériques* +++ -> évaluer taux d’Ig monoclonale, taux d’Ig polyclonales normales (rechercher bande étroite avec hypergammaglobulinémie)  - *immunofixation du sérum*: isotype de l’Ig monoclonale  - *étude des protides urinaires* (protéinurie, électrophorèse et immunofixation des urines |
| 2) Existe-t-il une prolifération lymphocytaire et/ou plasmocytaire avérée ?  Recherche d’une prolifération plasmocytaire maligne dans la moelle osseuse.  - *IgG, IgA ou chaine légère isolée*: myélome ou gammapathie monoclonale « bénigne » ? => myélogramme, hémogramme, calcémie, créatininémie et Rx squelette axial  - *IgM* : macroglobulinémie de Waldenström, leucémie myéloïde chronique, lymphome ou IgM monoclonale « bénigne » ? => myélogramme, hémogramme, écho abdo, recherche adénopathies |
| 3) Complications de l’Ig monoclonale :  - *rénales :* précipitation intra-tubulaires de chaines légères, amylose AL ou maladie des dépôts d’Ig  - *hyperviscosité :* signes neuro, hémodilution (fond d’œil) -> plasmaphérèse  - *syndrome hémorragique*(plaquettes, facteurs de coagulation)  - *capacité de précipiter à froid (<37°C) : cryoglobuline*: signes cutanés et vasomoteurs (vascularité), atteinte rénale, neuro  - *activité auto-Ac :* facteur rhumatoïde (IgM anti-IgG), anti-myéline (MAG), anti- facteur VIII, maladie des agglutinines froides (anti-I) |

**• Clonalité de LB sans sécrétion d’Ig monoclonale :**

-> Analyse de l’Ig membranaire :

recherche isotypie par phénotypage (même ch. Légère et ch. Lourde) ! ne signifie pas monoclonalité

-> Etude des réarrangements des gènes récepteur B :

PCR sur régions hypervariables IgH (homogénéité de séquence du CDR3) ! preuve de monoclonalité et non pas de malignité

-> Etude de transcrits de fusion IgH/oncogène lors des translocations (RT-PCR)