

Les anticorps

I. Définition

II. Structure d'une immunoglobuline

- A. Chaines lourdes et chaines légères*
- B. Domaines*
- C. Variabilité des immunoglobulines*

III. Fonctions des immunoglobulines

- A. Digestion enzymatique*
- B. Fragment Fab*
 - 1) Réaction de neutralisation des toxines bactériennes
 - 2) Inhibition de l'adhésion bactérienne aux surfaces cellulaires
 - 3) Blocage de l'infectiosité des virus
- D. Fragment Fc*
 - 1) Le transport
 - 2) Activation du complément
 - 3) Interaction avec le système immunitaire

IV. Anticorps et réponse humorale

- A. Structure et répartition des différentes classes et sous-classes d'Ig*
- B. Variations selon l'âge*
- C. Réponse I et II*
- D. Réseau idiotypique*

V. Anticorps et pathologies

- A. Déficit quantitatif
- B. Allo-anticorps et auto-anticorps
- C. Hypersensibilité

I. Définition

Les immunoglobulines sont également appelées anticorps ou γ -globulines. Elles correspondent à des protéines impliquées dans l'immunité humorale, ce sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale.

Les immunoglobulines sont produites, sécrétées et excrétées par les **plasmocytes**, qui eux dérivent d'un type particulier de cellules qui sont les lymphocytes B. Ces cellules précurseurs, LB, ne **sécrètent pas** les immunoglobulines mais elles possèdent à leur surface ces immunoglobulines, les lymphocytes B expriment une immunoglobuline unique à leur surface.

Les Ig sont présentes à la surface des LB et donnent le récepteur à l'antigène des LB qu'on appelle BCR. Chaque clone de plasmocyte sécrète une Ig unique.

Les Ac sont à la surface des LB puis produits par les plasmocytes.

Adulte : **10^9 clones** différents de LB.

A la surface des LB puis produits par les plasmocytes.

-> **10^{20} molécules d'Ig**

65 mg/Kg poids/ jour d'Ig

Importants en poids et en nombre ++. Grande diversité de ces anticorps.

II. Structure d'une immunoglobuline

A. Chaines lourdes et chaines légères

Ig = H₂ + L₂ identiques (κ ou λ)

Les Ig sont des molécules symétriques formées de 4 chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2. Il existe deux chaînes lourdes (H pour heavy) et deux chaînes légères (L pour light) reliées entre elles par des ponts disulfures **inter-chaînes** que l'on désigne **inter-caténares**.

On distingue donc 2 types de chaînes : lourdes (x2) et légères (x2).

- On distingue 5 types différents de chaînes lourdes désignés par les lettres grecques :
 - gamma (γ) : IgG (4 sous classes G1 à G4)
 - alpha (α) : IgA (2 sous classes A1 et A2)
 - mu (μ) : IgM
 - delta (δ) : IgD
 - et epsilon ϵ : IgE

Ces chaînes lourdes définissent les cinq classes ou isotypes d'immunoglobulines qui sont respectivement IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

Certaines classes sont divisées en sous-classes comme pour les IgG (G1 à G4) et les IgA.

Il y a des particularités pour les IgG et les IgA, il y a 4 sous-classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4, et il y a 2 sous-classes d'IgA : IgA1 et IgA2, cette différence est liée à leur nombre de ponts S-S

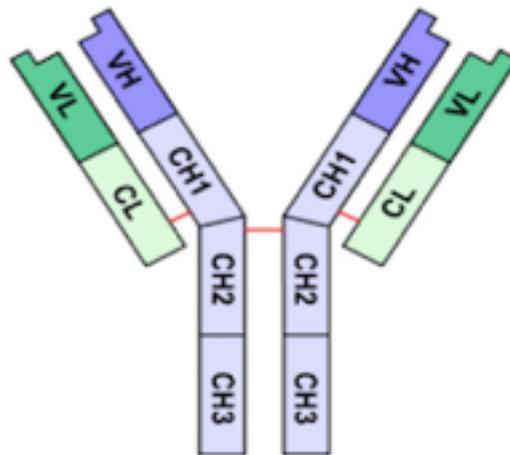
- Au niveau des chaînes légères, il en existe 2 types : les chaînes légères kappa (κ) et les chaînes légères lambda (λ).
Ces chaînes légères peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde.

A retenir :

- Les deux chaînes légères sont toujours identiques pour une Ig donnée.
- Le rapport du taux sérique entre les chaînes légères kappa/lambda est une constante d'espèce, spécifique d'une espèce donnée. Chez l'homme il existe deux fois plus de chaîne kappa que de chaînes lambda.

Ratio kappa/lambda = 2 chez l'homme. Ce rapport est important pour rechercher des hémopathies malignes et une éventuelle surproduction avec perturbation de ce rapport.

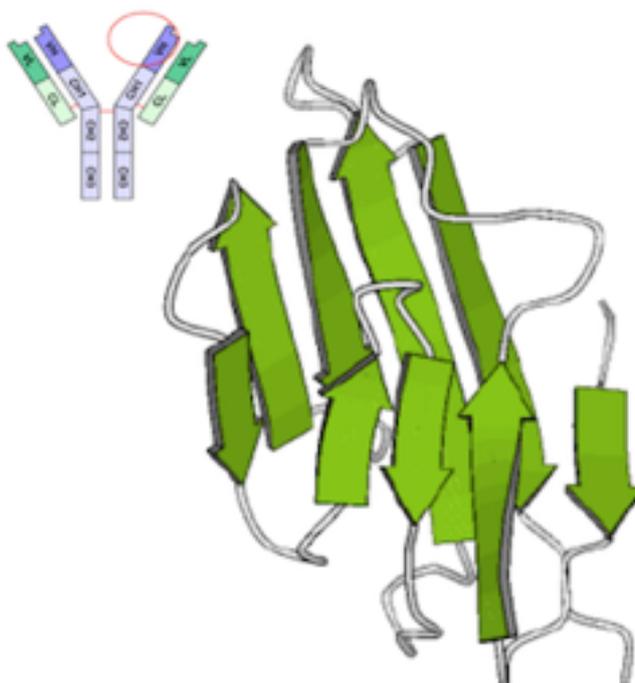
(R= 20 chez la souris et 1/20 chez les bovins)



B. Domaines

Les chaînes lourdes et les chaînes légères de la molécule d'Ig sont organisées en domaines. Chacun des domaines est constitué d'environ 110 acides aminés. Ces domaines sont reliés, stabilisés par des ponts disulfures qu'on appelle **intra-caténares**.

Dans chaque domaine on distingue deux séries de feuillets beta-plissés antiparallèles, ces feuillets sont reliés par des boucles d'AA de type alpha, ce qui donne un aspect de gant de baseball.



Pour les chaînes lourdes et les chaînes légères il existe différents domaines.

Les domaines amino-terminaux des chaînes lourdes et légères varient considérablement d'un anticorps à l'autre. Ils sont notés respectivement VH (variable heavy) et VL (variable light).

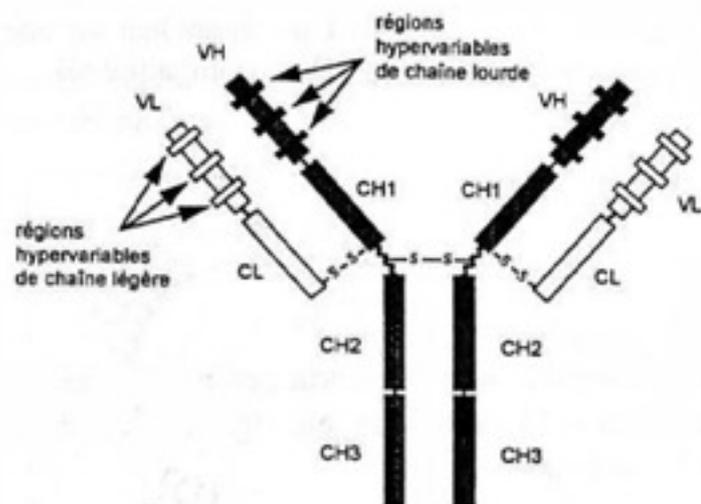
Les autres domaines des chaînes légères et lourdes sont constants et notés CV (constant heavy) et CL (constant light). Les chaînes légères comportent deux domaines alors que les chaînes lourdes en possèdent quatre (IgD, IgG, IgA) ou cinq (IgM et IgE).

Il s'agit de glycoprotéines. Les différents domaines sont riches en sucres à l'exception du domaine CH2 qui permet des interactions entre les différents domaines (VH et VL, CH1 et CL, ainsi que CH3-CH3, voire CH4 et CH4).

- Pour les chaînes lourdes et légères, on distingue une partie externe, un domaine variable (zone qui rentre en contact avec l'Ag) :
 - VH pour la chaîne lourde
 - VL pour la chaîne légère
- Pour ces mêmes chaînes, on distingue une partie constante :
 - CL pour la chaîne légère. Il en existe un seul.
 - CH pour la chaîne lourde. Il en existe 3 : CH1, CH2, CH3 pour les Ig de type A, G et D et il en existe 4 : CH1, CH2, CH3 et CH4 pour les Ig de type M et E.

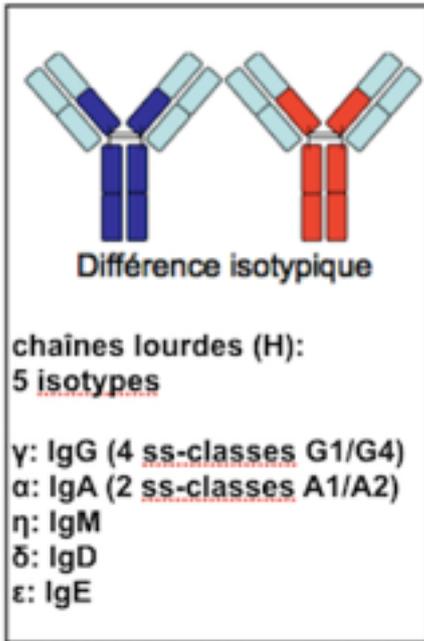
Conclusion :

- VH, VL5 + 4 feuillets B
- CH, CL4 + 3 feuillets B
- IgG/A/D VH+CH1-3 (3 domaines constants)
- IgM/E VH+CH1-4 (4 domaines constants)



C. Variabilité des immunoglobulines

- Variation isotypique :



Restriction isotypique:

anticorps anti-polysaccharides bactériens:	IgM, IgG2 et IgA2
anticorps anti-tétanique :	IgG1
anticorps anti-Rhésus D :	IgG1, IgG3

Chaque chaîne d'immunoglobuline (G1-4, A1-2, M, D et E) définit un **isotype** avec une structure en acides aminés qui lui est propre dans chaque espèce.

On a donc 5 isotypes différents dépendant de la partie constante de la chaîne lourde, isotypes qui correspondent aux différentes classes d'Ig.

Restrictions isotypiques : certaines reconnaissances sont favorisées en fonction de l'isotype. Certains Ac vont être associés à une classe particulière d'Ig, avec activités préférentielles, Ig2 et IgA2, activité anti-polysaccharide bactérien, à la surface des bactéries, IgG1 restriction pour les Ac anti tétanique et pour les antirhésus surtout Ig1 et IgG3.

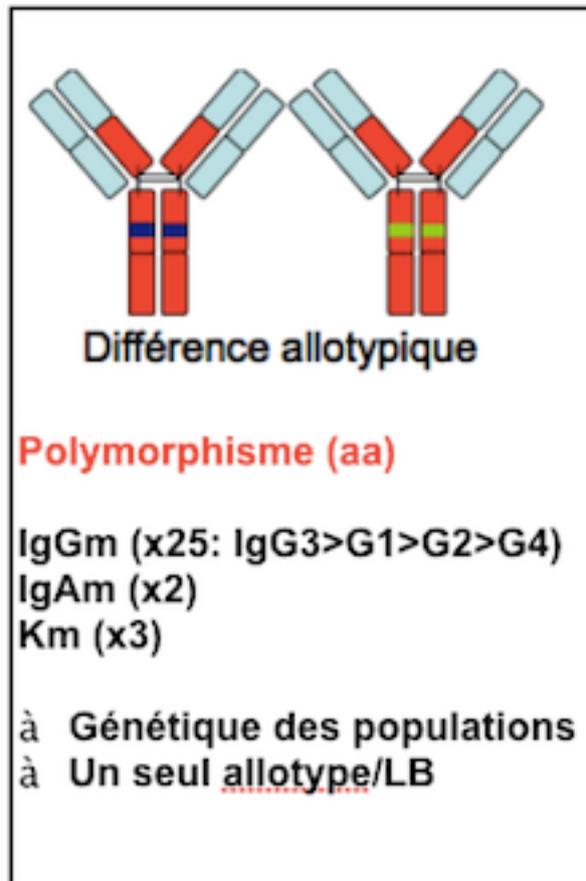
- Variation allotypique :

La variation allotypique (**allotypes**) concerne quelques acides aminés, rend compte de variations génétiques (polymorphisme) à l'intérieur d'une même espèce et implique le plus souvent les régions constantes des chaînes lourdes. Un allotype donné est donc retrouvé pour un sous-groupe d'individus dans une même espèce.

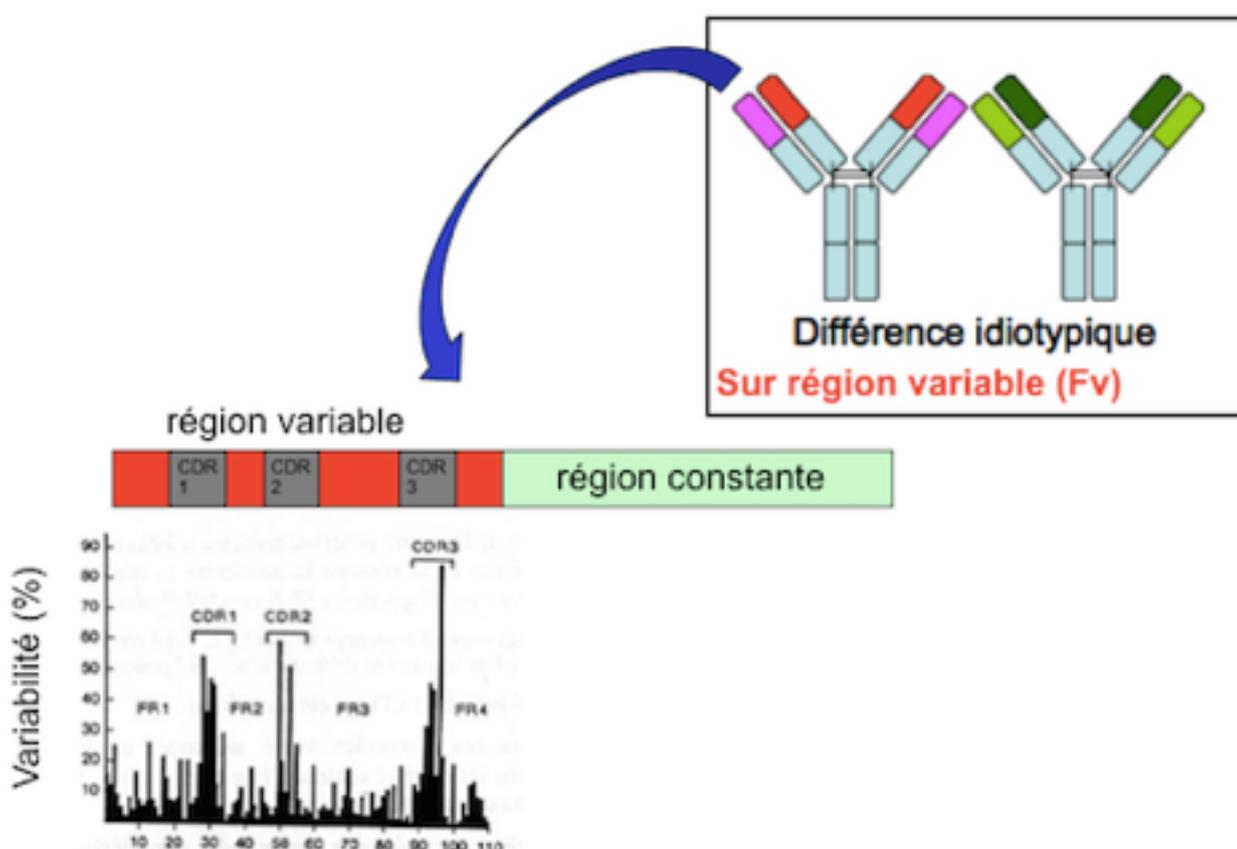
Exemples : IgG_m (x25), IgA_m (x2) et Km (x3).

Ig et on rajoute un « m » pour les distinguer, au moins 25 pour les IgG, surtout pour les IgG3, deux surtout décrites pour IgA et pour kappa 3 polymorphismes décrits.

Intérêt : polymorphisme surtout étudié dans l'étude de la génétiques des populations.

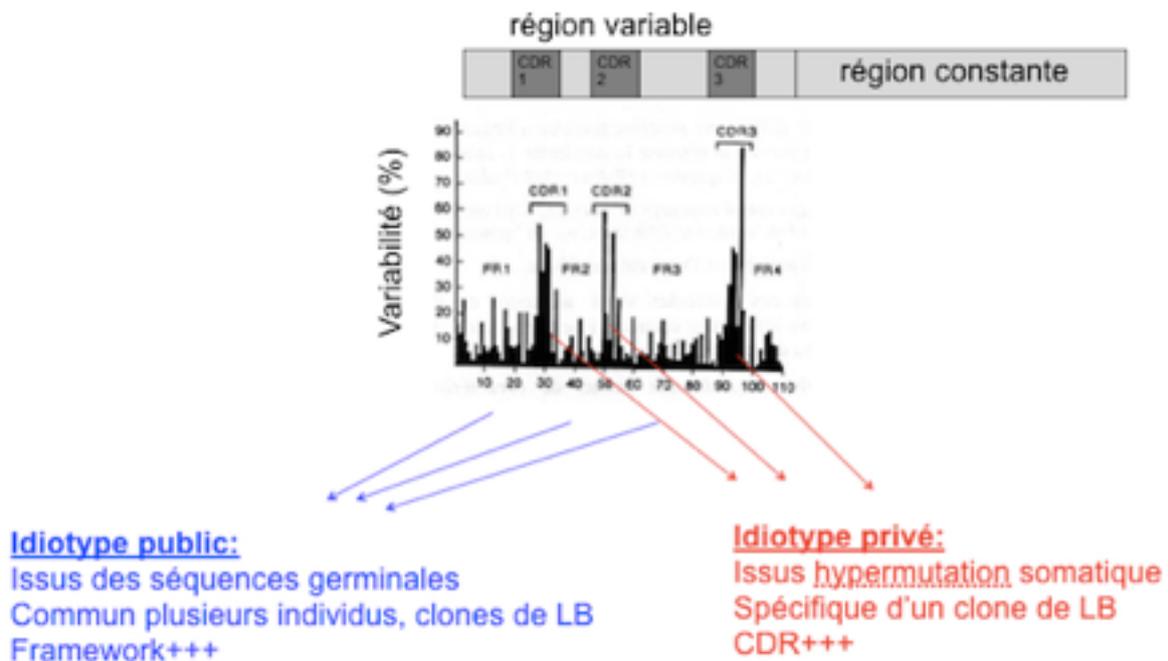


- **Variation idiotypique :**



Les variations **idiotypiques** traduisent les modifications en acides aminés des régions variables, VH et VL qui sont responsables de la reconnaissance antigène-anticorps.

Chaque région VH ou VL d'une immunoglobuline comporte différentes zones, à l'intérieur de la région variable des chaînes lourdes et légères on a 3 **régions hypervariables** («régions déterminant la complémentarité» ou **CDR** pour complementary determining region), CDR 1-2-3. On a également entre ces 3 zones hypervariables des régions qui sont des régions de soutien ou de charpente (**FR** pour framework regions), FR1-2-3 qui stabilisent les structures.

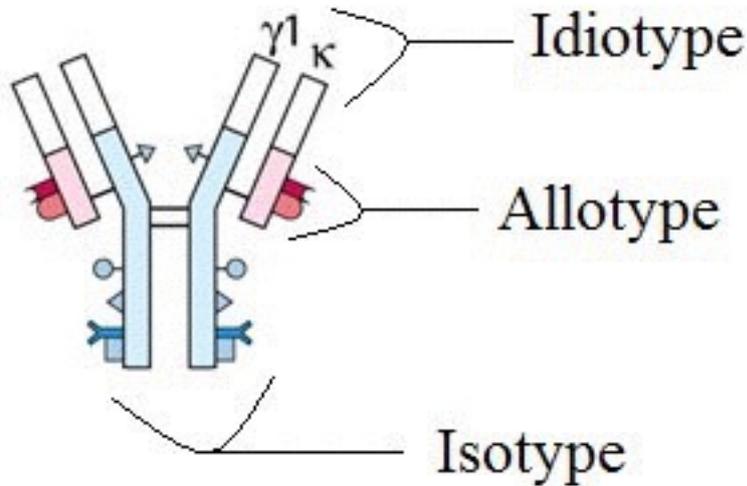


On distingue deux types de variabilités idiotypiques :

- **idiotype publique** : au niveau des régions framework, de soutien, peu de variabilité, issues essentiellement des séquences germinales, associées directement au gène donc transmissible à la descendance, donc commune à plusieurs individus, clones de LB.

ex: reconnaissance de sucres, au niveau des groupes sanguins...

- **idiotype privé** : la plus commune, spécifique d'un clone de LB, qui vont être présentes au niveau des zones hyper-variables CDR +++ . Issus d'un processus d'hypermutation somatique, lors de la formation du récepteur l'ADN est découpé, on a soit ajout soit on enlève des AA qui enlève la variabilité au niveau de ces régions.



Liaison antigène/ anticorps (épitope/paratope)

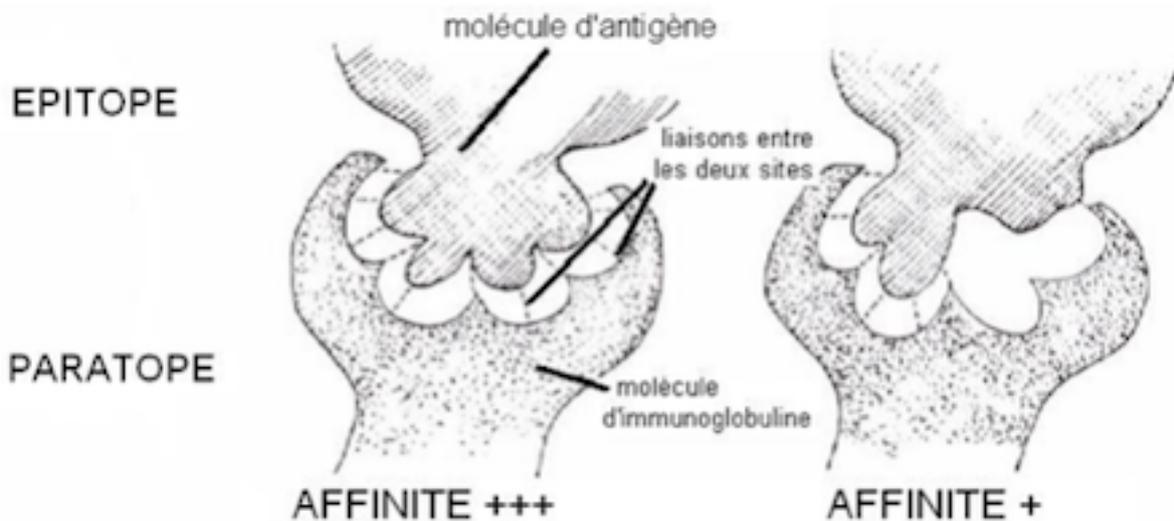
En se repliant les 3 régions CDR de la région VH et les trois régions CDR de la région VL forment le site de liaison de l'anticorps (que l'on nomme **paratope**). C'est le paratope de l'immunoglobuline qui entre en contact avec le déterminant antigénique (ou **épitope**).

De nombreuses liaisons non-covalentes participent à l'interaction entre le paratope de l'immunoglobuline et l'épitope de l'antigène :

- liaisons hydrogène
- liaisons hydrophobe
- liaison électrostatique
- forces de van der waals

Les forces d'attraction/de liaison sont faibles (affinité faible au niveau individuel), mais le grand nombre de liaisons permet une énergie de liaison élevée entre l'antigène et l'anticorps. On utilise deux termes pour définir la force d'interaction Ag/Ig :

- L'**affinité** qui rend compte de la force de liaison antigène-anticorps. Plus il y aura de liaisons faibles, plus l'affinité sera importante. C'est une force théorique.
- L'**avidité** qui rend compte de la force avec laquelle des anticorps multivalents peuvent se fixer sur un antigène plurivalent, rend compte de la liaison Ag/Ac. C'est une force réelle, liée aux anticorps multivalents.



Elle dépend des conditions expérimentales (T_p° , pH, force ionique) et au final, la force de l'avidité est supérieure à la force de l'affinité (elle est préférentiellement utilisée). Elle est ainsi la résultante de l'affinité entre les paratopes et les épitopes, des valences de l'anticorps et de l'antigène et des conditions physicochimiques du milieu.

- **L'épitope** : Zone reconnue par l'anticorps au niveau de l'antigène. Il correspond à la zone de contact présent sur le déterminant antigénique (contact paratope/Ag).
- **Paratope** : Zone de contact de l'anticorps qui va rentrer en contact avec l'antigène. Il correspond au site de liaison de l'anticorps qui va rentrer en contact avec l'épitope de l'antigène.

III. Fonctions des anticorps

Les Ig en forme de Y, disposent d'une région charnière (riche en Ser, Thr, Pro) autour de laquelle elles s'articulent, permet d'avoir une certaine mobilité. Elles sont donc **flexibles**.

Constituées de :

- 2 bras (Fab) = antigen binding
- 1 queue (Fc) = fonctions effectrices

Elles sont sensibles à l'action des protéases (pepsine, papaïne, plasmine, subtilisine...) qui caractérisent les différentes fonctions des Ig.

2 grandes parties, une dans la reconnaissance antigénique Fab et une deuxième zone qui a également des fonctions, partie Fc (c pour cristallisable) importante pour les fonctions particulières des anticorps, fonctions effectrices des anticorps.

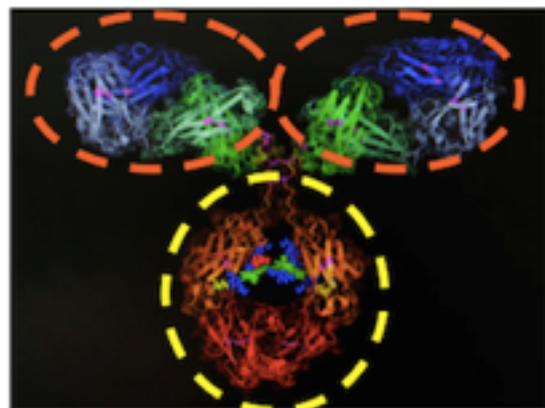
On peut couper la fonction charnière grâce à des protéases, pepsine ++ et papaïne principalement (les deux à connaître).

A. Digestion enzymatique

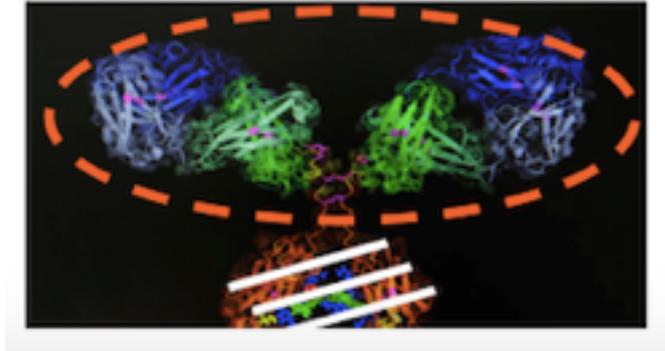
Historiquement, la digestion des immunoglobulines par la papaïne et la pepsine permet de distinguer :

- **Le fragment Fab** (fragment, antigen binding) qui correspond à l'association entre les domaines VH-VL-CH1-CL. Chaque monomère d'immunoglobuline comporte donc deux fragments Fab puisque la digestion par la papaïne se fait en amont des ponts disulfures qui relient les chaînes lourdes.
- **Le fragment Fc** (fragment, cristallisable). La partie constante des deux chaînes lourdes associées comportant les domaines CH2-CH3, voire CH4 constitue le Fc.
- **Le fragment F(ab)'2** provient de la digestion par la pepsine. Il est à noter que le fragment Fc est dégradé par la pepsine. La digestion par la pepsine se fait en aval des ponts disulfures qui relient les chaînes lourdes.
- La papaïne est capable de couper l'immunoglobuline en amont des ponts disulfures qui relient les 2 chaînes lourdes. Ce clivage donne 3 fragments : **2 fragments Fab** (pour antigen binding) et **1 fragment Fc** (pour cristallisable). Le fragment Fc est constitué des fragments CH2, CH3 voir CH4 et les fragments Fab sont constitués des CH1, VH, VL et CL.

2 fragments pour la reconnaissance antigénique et une partie Fc cristallisable.



- Pour l'action de la pepsine, le clivage se fait en aval des 2 ponts S-S qui relient les 2 chaînes lourdes ce qui donne **1 fragment F(ab)'2**. La partie Fc est dégradée.



Conservation des ponts SS entre les chaînes lourdes, on a donc une seule structure comportant les deux zones Fab reliées, fragment appelé F(ab)'2, obtenu par action de la pepsine et dégradation de la partie Fc.

Important pour libérer les différentes zones fonctionnelles d'Ig et comprendre les différentes structures et fonctions.

B. Fragment Fab : antigen binding

La fonction principale est la fonction antigen binding c'est-à-dire la **reconnaissance de l'Ag**. Elle est capable par exemple de :

1. Neutraliser les toxines bactériennes :

De nombreuses bactéries sont capables d'exercer leur pouvoir pathogène en sécrétant des toxines (protéines) et ces toxines sont capables d'aller se fixer sur des récepteurs cellulaires, peuvent exercer leur effet sur des récepteurs spécifiques. Lorsqu'il existe des anticorps antitoxines, Ac qui reconnaissent la toxine, ces anticorps sont dits neutralisants car ils empêchent l'interaction la toxine avec sa cellule cible. Les anticorps peuvent neutraliser les toxines bactériennes.

Dans les compartiments vasculaires et tissulaires ce sont surtout des IgG qui portent cette activité, alors qu'il s'agit d'IgA qui sont impliquées dans cette fonction au niveau des surfaces muqueuses de l'organisme.

Surtout par Ig de type IgG et dans les tissus on peut retrouver des IgE.

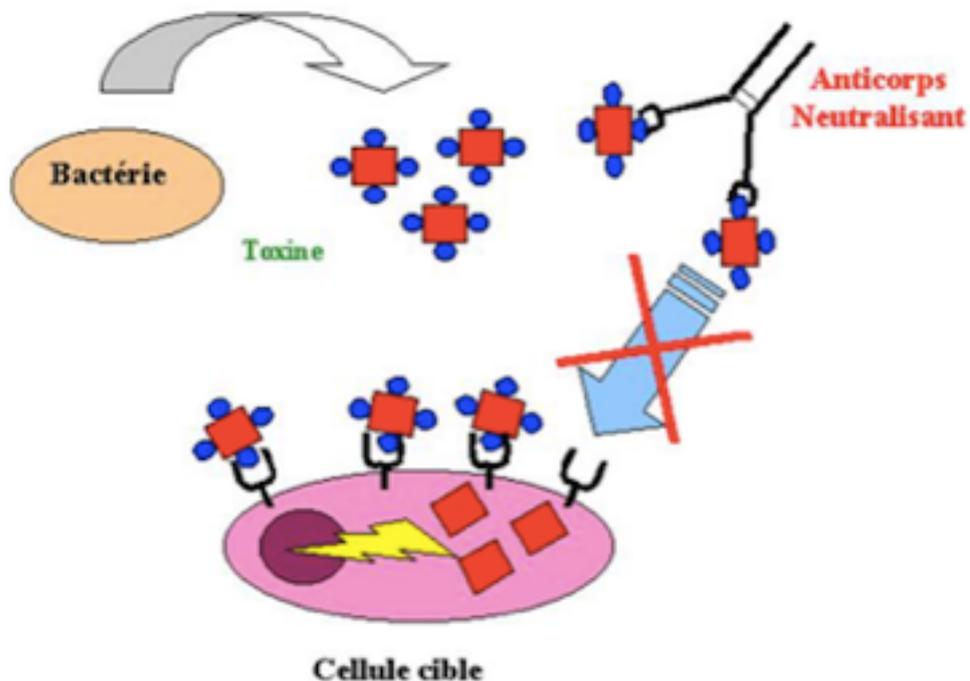
2. *Inhiber et bloquer l'adhésion bactérienne aux surfaces cellulaires :*

De nombreuses bactéries possèdent des molécules d'adhésion ou adhésines (protéines). Afin de prévenir l'adhésion de ces bactéries (et donc l'infection) il existe des anticorps anti adhésines, dirigés contre ces protéines.

3. *Bloquer l'infectiosité des virus :*

La présence d'anticorps spécifiques contre les virus permet de prévenir l'infection virale :

- soit en bloquant la fixation du virus sur son récepteur cellulaire
- soit en désorganisant la structure de la particule virale (qui ne pourra plus se fixer sur le récepteur)



Neutralisation des toxines bactériennes

C. Fragment Fc : fonctions effectrices

Les différentes fonctions du fragment Fc :

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA	IgE	récepteurs
Traverse placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	FcRn (placenta)
Traverse les muqueuses	-	-	-	-	-	+	-	Pièce sécrétoire cellules épithéliales (transcytose)
Active voie classique complément	+	+/-	++	-	+++	-	-	
ADCC, opsonisation	++	+/-	++	+	-	-	-	FcγR
Dégranulation mastocytes	-	-	-	-	-	-	+	FcεR

3 grands types de fonctions associées aux fonctions effectrices des Ig :

- Transport (IgG)
- Activation du complément (IgG 1 et IgG3 ++ et IgM)
- Activation cellulaire (ADCC, opsonisation...)

Pas pour toutes les immunoglobulines, certaines plus efficaces que d'autres, tableau à connaître.

1. Le transport

- les Ig G maternelles sont capables de traverser le placenta et d'être déversées dans la circulation sanguine du fœtus. Ce transport sélectif concerne principalement les **Ig G 1, 3 et 4**. Le transport sélectif des Ig G maternels vers le foetus est assuré par un récepteur néonataux aux fragments Fc (FcRn) présent au niveau du placenta.

- les Ig A sont également capables de traverser les muqueuses notamment au niveau de la muqueuse digestive : la lamina propria. les **Ig A** doivent pour cela se dimériser et traverser les cellules épithéliales de la muqueuse grâce à un récepteur particulier : la pièce sécrétoire. Les IgA dimériques sont internalisées par la cellule épithéliale après association avec la pièce sécrétoire, ce processus est appelé **transcytose**.

Transport au niveau du placenta des IgG ++ et transport des muqueuses surtout pour les IgA, s'explique par des récepteurs particuliers.

2. Activation du complément

Quand un anticorps se fixe sur une antigène, il est capable de recruter et activer des molécules de la voie classique du complément. Si l'activation de ce système va à son terme, on va aboutir à la formation du complexe d'attaque membranaire capable de lyser les cellules ou les bactéries sur lesquelles s'est fixée l'Ig (les anticorps).

C'est la **CDC** ou Cytotoxicité dépendante du complément qui est très efficace pour les IgG1 et IgG3 (concerne surtout celles-là), et moindre pour les IgG2 et IgG4.

Mise en jeu de récepteur :

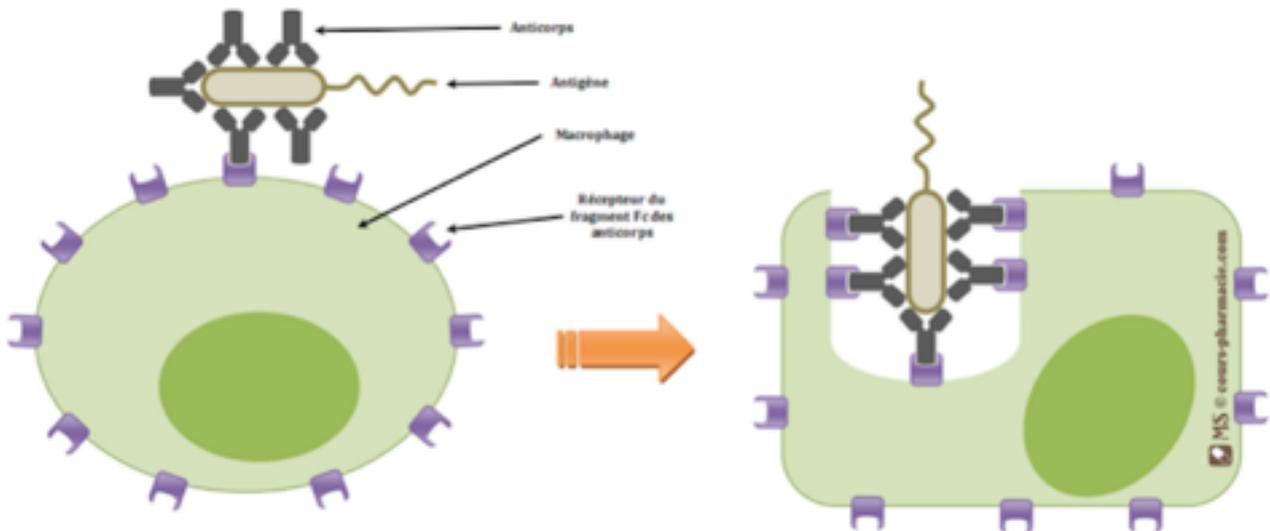
- Fc gamma récepteur pr reconnaissance IgG
- Fc Epsilon récepteur pour IgE

3. Interaction avec le système immunitaire

Il existe trois mécanismes de destruction des pathogènes par les cellules phagocytaires (monocytes/macrophages et PNN) et les cellules NK (natural killer).

- **Opsonisation** : certaines bactéries pathogènes possèdent des capsules polysaccharidiques qui empêchent la phagocytose directe des macrophages. L'organisme dirige des Ac contre cette capsule, les bactéries sont éliminées de façon active quand c'est reconnu par les anticorps, anti-capsule, ou anti-polysaccharide bactérien, recouvrent la bactérie, pneumocoque par ex, capable de recruter les cellules phagocytaires que sont les macrophages (car ils possèdent un récepteur pour ces Ig, récepteur Fc-gamma).

Le recouvrement de la bactérie par des anticorps permet d'augmenter le processus de phagocytose par les macrophages. Cet effet est ainsi mille fois plus actif.



S'il s'agit d'antigènes solubles, l'interaction avec les anticorps donne des complexes immuns qui seront éliminés principalement au niveau de la rate par phagocytose.

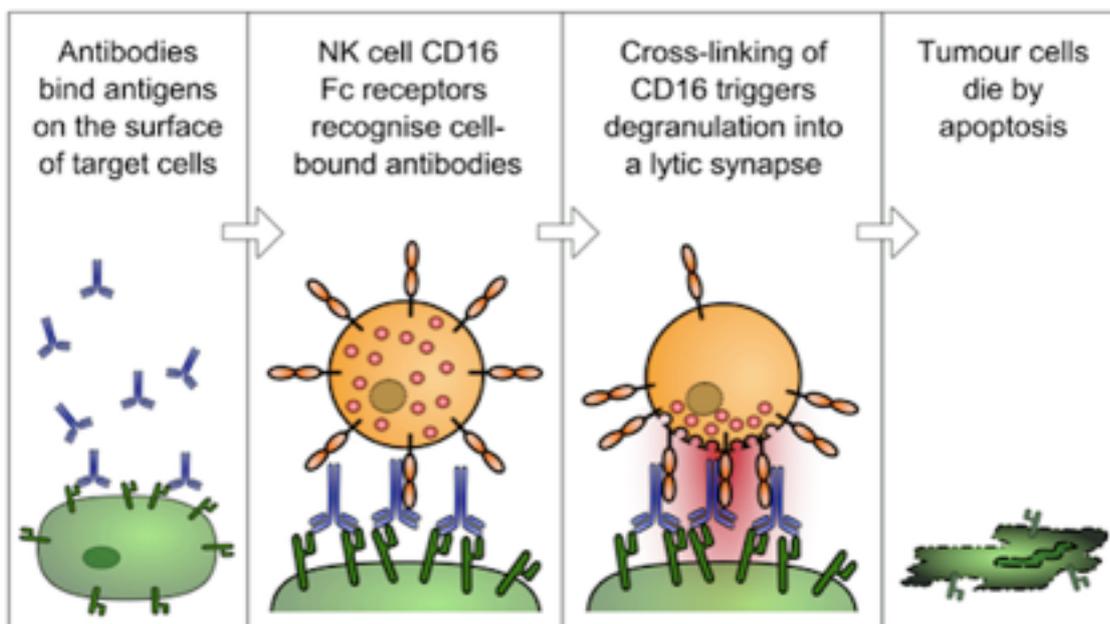
Ce processus de phagocytose dépendant de la présence des anticorps porte le nom d'opsonisation. Dans le cas des bactéries capsulées important ++ car capacité phagocytaire des macrophages multipliées par un facteur 1 000, vaccin anti-pneumocoque par ex (responsable de méningites), responsable de la réaction immunitaire et de la destruction du pathogène par ce processus d'opsonisation.

De nombreuses bactéries sont directement reconnues, ingérées et détruites par les cellules phagocytaires sans l'aide d'anticorps, mécanisme Ac indépendant.

- **Cytotoxicité dépendante des anticorps** (processus d'ADCC) : antibody dépendant cell mediated cytotoxicity, présente plusieurs phases :
 - la modification de la cellule entraîne la production d'anticorps qui vont se fixer sur la cellule cible
 - les anticorps sont capables de recruter, d'activer une grande variété de cellules effectrices, c'est-à-dire les cellules qui possèdent un récepteur Fc, en interagissant avec les FcR qu'elles expriment à leur surface. Ces cellules sont retrouvés sur les NK, les monocytes, macrophages et les polynucléaires
 - le récepteur CD16 ou FcγR3 exprimé par les cellules NK, reconnaît l'IgG1 et l'IgG3, de façon moindre l'IgG2 et presque pas les IgG4, ce processus active le processus de lyse cellulaire perforine-granzyme (comme les LTKD8+) qui est appelé ADCC. Ça active la cellule effectrice ce qui entraîne la dégranulation de cette cellule et libère ses composants lytiques dont 2 composés majeurs : la perforine (entraîne la formation de pores et est indispensable pour la pénétration dans la cellule cible de l'agent tueur) et le granzyme B (coupe l'ADN)
 - au final, la cellule va mourir par l'apoptose induite par le granzyme B.

ADCC permet la destruction des cellules à processus tumoral, cellules infectées par un virus, ces cellules sont capable d'exprimer des antigènes, viraux ou cancéreux, AG pouvant être reconnus par des anticorps qui vont venir se fixer sur ces structures virales ou cancéreuses, Ac capables de recruter des cellules, cellules NK (natural killer) en particulier ++, cellules NK une fois qu'elles ont fixé les Ag déversent leur produit toxique ce qui aboutit à la dégradation et à la mort de la cellule tumorale ou infectieuse.

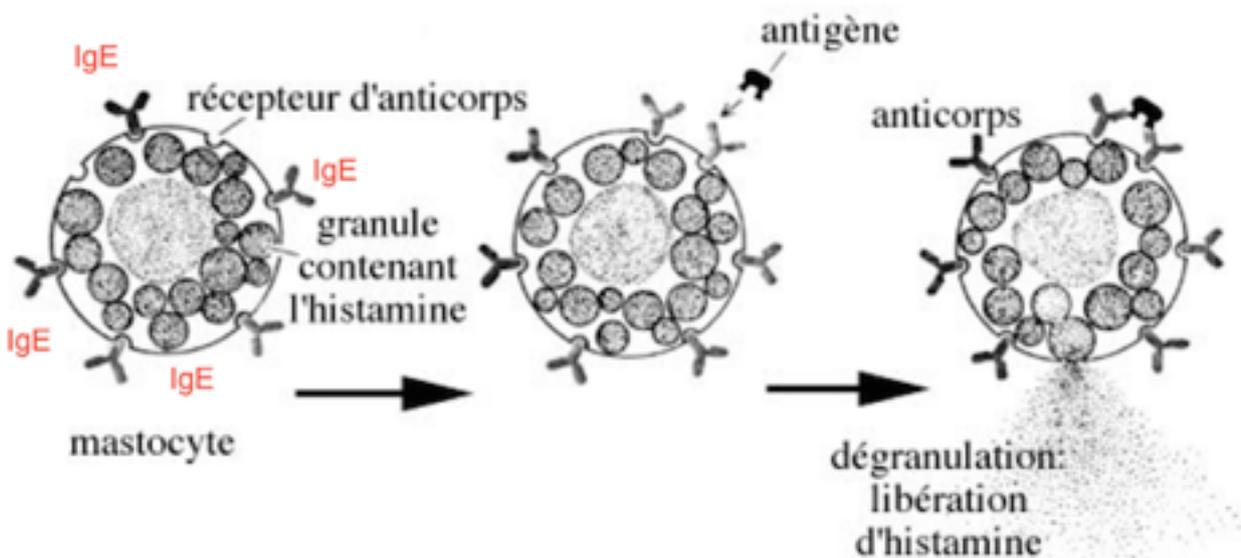
ADCC: antibody dependent cell-mediated cytotoxicity



- **Fonction de dégranulation des mastocytes (IgE) :** les IgE sont présentes dans le sérum à l'état de trace et la majorité des Ig E est retrouvée à la surface des mastocytes et des PNB car elles possèdent des récepteurs de type Fcε.

Cette dégranulation a un rôle dans l'immunité antiparasitaire. Libération d'histamine qui va concourir à l'effet antiparasitaire. En fonction des différents récepteurs, on favorisera une fonction particulière. Fonction gamma : plusieurs types de récepteurs de forte affinité et de faible affinité.

Essentiellement dans un processus allergique ou protection contre les parasites, c'est les Ig de type E +++ qui interviennent, retrouvée en faible quantité dans la circulation, mais présente à la surface d'un type particulier de cellules qui sont les mastocytes, elles ont des récepteurs pour les type E, Fc-epsilon. Quand apparaît un antigène, par exemple un parasite ou un allergène, cet Ag se fixe sur les Ig E provoque leur activation ce qui entraîne la libération de différents facteurs dont l'histamine, pour cela on utilise des anti-histaminiques pour les allergies.



récepteurs Fc Gamma

Récepteur	CD	Cellules	Affinité	Ig	Fonctions
FcγR I	CD64	Monocytes, PNN, PNE	forte	Monomères IgG	phagocytose
FcγR II A	CD32A	Monocytes, PNN, PNE, plaquettes	faible	polymères IgG (IC)	Phagocytose
FcγR II B	CD32B	LB, mDC	faible	polymères IgG (IC)	inhibiteur
FcγR II C	CD32C	NK, Monocytes	faible	polymères IgG (IC)	inhibiteur
FcγR III A	CD16A	Mono, NK	faible	polymères IgG (IC)	ADCC
FcγR III B	CD16B	PN(N,E,B), LTcytotox	faible	polymères IgG (IC)	Inhibiteur
FcRn		Cellules endotheliales, epitheliales...		IgG	Placenta, protection

FcαRI	CD89	Mono, PNN, PNE	faible	IgA	Phagocytose
Fcα/μR		Mono, LB, C. mesangiales,	Forte (IgM), faible (IgA)	IgM/IgA	endocytose
FcεR I		Mastocytes, PNB	forte	IgE	degranulation, phagocytose
FcεR II	CD23	LB, PNE, langerhans, plaquettes	faible	IgE	Transport, molécule d'adhésion

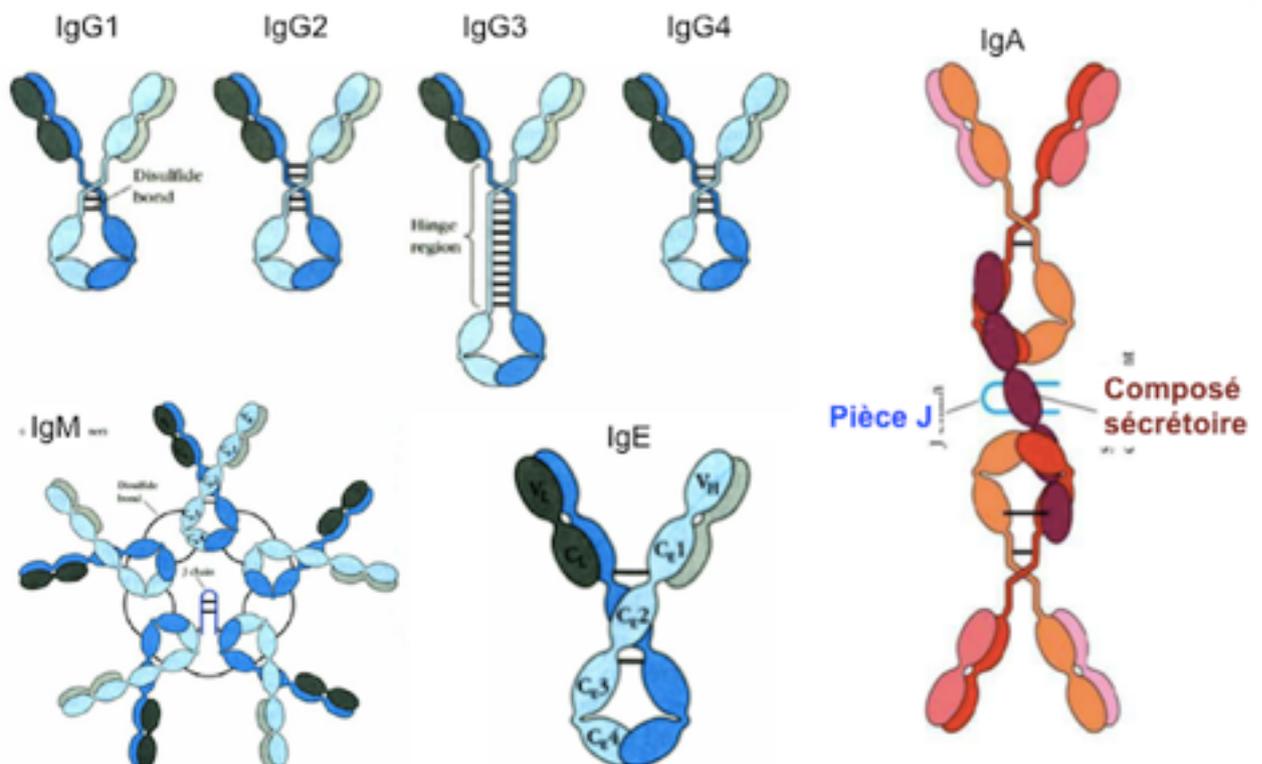
Tableau pas à connaître

Différents récepteurs, sur différents types cellulaires, cellules de l'immunité notamment, récepteurs qui fixent de façon plus ou moins prépondérante un type particulier, affinité plus ou moins fortes, des Ac peuvent reconnaître des complexes Ag-Ac...

IV. Anticorps et réponse humorale

A. Structure et répartition des différentes classes et sous-classes d'Ig

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Masse moléculaire (kDa)	150	160	900	185	200
% sucres	3	8	12	13	12
Sous classes	G1 à G4	A1 et A2	1	1	1
Nombre de sous unités	1	1 ou 2	5	1	1
Demi-vie	21 jours (IgG3 : 7j)	6 jours	5 jours	3 jours	libre (2J) liée (mois)
% total des immunoglobulines	75%	15 à 20%	10%	<1%	<0.01%
Concentration sérique (g/L)	8 à 18	3,5 à 4,5	1 à 2	0-0.4	0.02-0.5



Il y a 5 grands types d'Ig, 5 classes d'Ig, les IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE, diffèrent par leurs compositions en acides aminés et en sucres (il y en a moins pour les IgG, plus pour les IgM) et par conséquent par leurs masses moléculaires. A ces différences entre les classes s'ajoutent l'hétérogénéité des sous-classes à l'intérieur de chaque classe, et le nombre des sous-unités susceptibles de s'associer.

- **Les IgG** sont des monomères qui constituent 75% des gammaglobulines plasmatiques.

Il y a des monomères, et 4 sous-classes, les différences étant liées à la présence de ponts disulfures plus ou moins importants en fonction de ces classes d'Ig.

- 1 seule sous-unités
- 4 sous-classes
- Prépondérantes dans le sang
- IgG3 : beaucoup de ponts disulfures donc rapidement dégradées

- **Les IgA** sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses (salive, colostrum, lait maternel, sécrétions bronchiques et uro-génitales) et elles sont à plus de 80% sous formes dimériques, maintenues sous cette forme par la pièce J, sinon monomérique.

Dans les muqueuses, les dimères d'IgA sont associés avec une pièce sécrétoire qui protège les IgA de la protéolyse, composé sécrétoire ou pièce J ajouté au moment de la transcytose pour le passage au niveau des muqueuses.

- **Les IgM** présentent une structure pentamérique (5 structures reliées par des ponts disulfures) et sont essentiellement confinées dans le compartiment intravasculaire. Les IgM, comme les IgA, s'associent par la pièce J, pièce qui permet la formation de cette structure pentamérique.

5 molécules, taille importante +++, structure fortement glycosylée, demi vie 5 jours. Elle est présente essentiellement au niveau de la circulation, grosse structure, elle ne va pas facilement dans les tissus.

- **Les IgD** sont des monomères qui représentent moins de 1% des immunoglobulines plasmatiques (faible). La fonction biologique des IgD n'est pas connue précisément.
- **Les IgE** sont présentes soit sous forme de traces dans le sérum (demi vie courte), soit fixées à la surface des mastocytes (la majorité) et des basophiles à un récepteur de haute affinité (Fc- epsilon, FcεRI) (2 formes dans la circulation). Les IgE jouent un rôle dans l'immunité anti-parasitaire, et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.

Présence d'IgE liée pendant toute la vie de la cellule qui peut être plusieurs mois, taux faible dans la circulation, nécessité de techniques de dosage particulier.

B. Variations selon l'âge

On observe des variations de la concentration sérique des immunoglobulines sériques tout au long de la vie et plus particulièrement au cours des premières années de la vie (variations importantes).

→ Pour les **IgG**, à la naissance, le taux est analogue à celui de l'adulte (10 à 12g/l) et ces IgG sont essentiellement des anticorps de la mère qui ont la capacité de traverser le placenta, puis après la naissance les IgG maternelles sont progressivement éliminées pour atteindre un taux minimum à 6 mois (**hypogammaglobulinémie** physiologique entre 6 mois et 1 ou 2 ans, responsable d'infections durant cette période).

Sous l'influence des stimulations antigéniques exogènes, ce taux s'élève ensuite pour atteindre 80% du taux de l'adulte vers l'âge de 1 an (le taux maternel décroît et le nouveau-né va progressivement produire des IgG).

Les taux de l'adulte sont atteints vers 5-10 ans.

→ **Les IgM** sont à un taux très faible à la naissance et confinées dans le compartiment intravasculaire (les IgM ne traversent pas la barrière placentaire).

Sous l'influence des stimulations antigéniques exogènes, ce taux s'élève pour atteindre 80% du taux de l'adulte à l'âge de 6 mois-1 an (1 à 2 g/l). Les taux de l'adulte sont atteints vers 5 ans.

→ **Les IgA** sériques ont un taux très faible à la naissance. Ce taux s'élève très lentement pour atteindre 50% du taux adulte (1,5 à 3 g/l) vers l'âge de 1 an, les taux adultes sont obtenus à 15 ans.

La sous-classe IgA1 est majoritaire dans le sérum, alors que la sous-classe IgA2 prédomine dans les sécrétions. Chez l'adulte, 5-15g d'IgA sont sécrétées chaque jour dans les muqueuses (donc la production d'IgA est supérieure à celle des IgG).

Remarque : la mère apporte des IgA au nouveau né à travers son colostrum puis à travers le lait maternel ce qui va limiter les infections digestives de l'enfant, les IgA maternelles ont donc un rôle très important pour le nouveau-né.

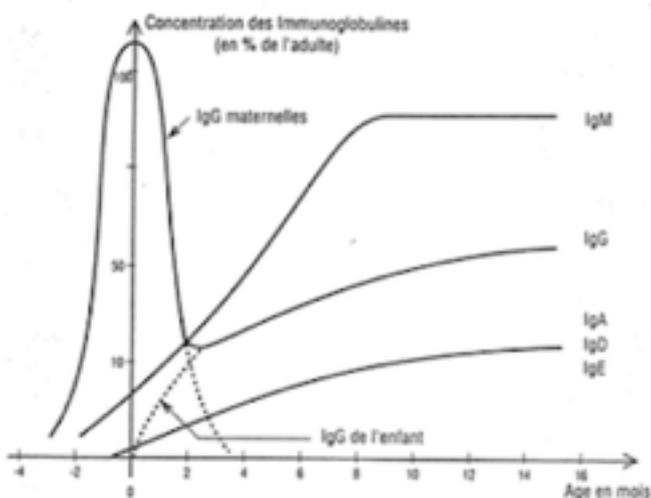
1) Foetus

IgG apportées par la mère car capable de traverser le placenta, décroissance des IgG maternelles, jusqu'à environ 6 mois, les autres Ig vont pouvoir être synthétisées par le nouveau-né.

2) Naissance

Taux d'IgG équivalent du taux de l'adulte, 10g/L, ces Ac proviennent de la mère et vont progressivement diminuer

Il y a un taux minimum entre Ig mère et qu'il puisse produire ses IgG, période de déficit humorale, physiologique, où il y a peu d'Ac entre l'âge 6 mois et 2ans, donc période où il peut y avoir beaucoup d'infections.



Age	IgG (g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)
Nou. né	8,5-13,5	0,06-0,16	0-0,5
1-3 mois	2,7-5,3	0,36-0,56	0,02-0,22
3-8 mois	2,8-6,8	0,40-0,84	0,1-0,58
9-12 mois	4,2-8,0	0,50-0,98	0,16-0,68
1-2 ans	5,3-10,1	0,54-1,06	0,34-0,78
2-3 ans	6,1-10,7	0,54-1,14	0,46-1,1
3-5 ans	6,8-11,8	0,50-1,14	0,66-1,34
6-8 ans	7,0-12,6	0,66-1,18	0,78-1,62
9-11 ans	8,3-14,3	0,68-1,28	1,02-1,94
12-15 ans	10,5-14,9	0,88-1,72	1,16-2,28
adulte	9,2-14,8	0,88-1,84	1,42-2,62

50%

Ontogenèse des anticorps

Suite aux stimulations antigéniques le nouveau-né produit ses Ac, 50% des Ac produits autour de 2 ans, on obtient 50% du taux normal d'IgG à deux ans, et la totalité des Ig vers 10-12 ans pour les IgG.

Pour les IgM, taux faible à la naissance, traverse pas le placenta, sous l'influence des stimulations Ag progressivement il va y avoir production d'IgM, production vers 6 mois et taux adulte obtenu plus tard au bout de 5-6 ans.

IgA obtenu que vers 15ans à la fin de l'adolescence.

C. Réponse I et II

Les IgM constituent la plupart des Ac "naturels" et sont majoritaires lors de la réponse primaire anti-infectieuse.

Les IgG constituent la classe majoritaire lors de la réponse secondaire qui est plus rapide. Ils sont répartis uniformément dans le sang et les tissus.

Les immunoglobulines produites en réponse à un antigène donné sont hétérogènes (polyclonales) et varient dans le temps.

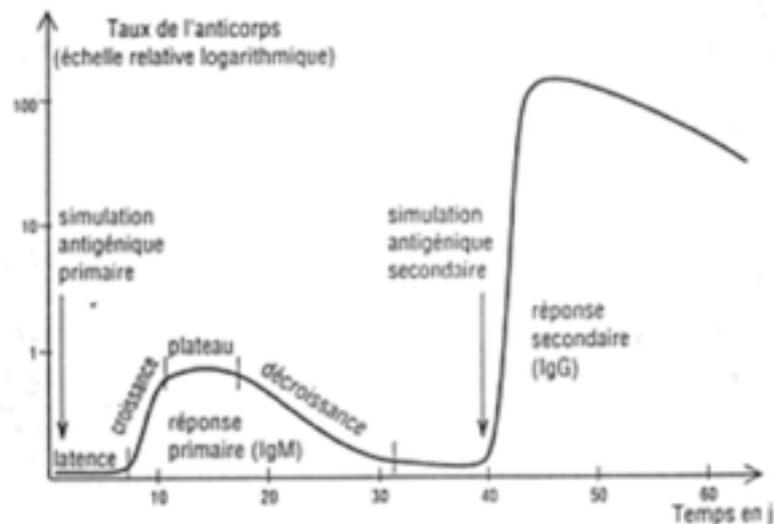
Au cours de la réponse I (=premier contact avec l'antigène), la réponse humorale est principalement de type IgM, cette réponse (I) est retardée de 5 à 7 jours, de faible intensité, et sa décroissance est rapide. Le taux des IgM va rapidement décroître après cette réponse primaire.

Lors d'une seconde stimulation antigénique par le même agent pathogène, on observe une réponse immunitaire II, qui est essentiellement constituée d'IgG (constituant la classe majoritaire lors d'une réponse II).

Elle est plus rapide (2 à 3 jours), plus intense (le taux IgG est très augmenté), la décroissance est plus lente (jusqu'à plusieurs années) et l'affinité vis à vis de l'agent infectieux est très élevée. (Parallèlement, même réaction que pour la réponse I pour les IgM).

12 janvier 2016

Donc I → IgM et II → IgG



Ex: vaccination grippe

- 1) 1ère phase vaccin
- 2) 2ème phase où on rentre en contact

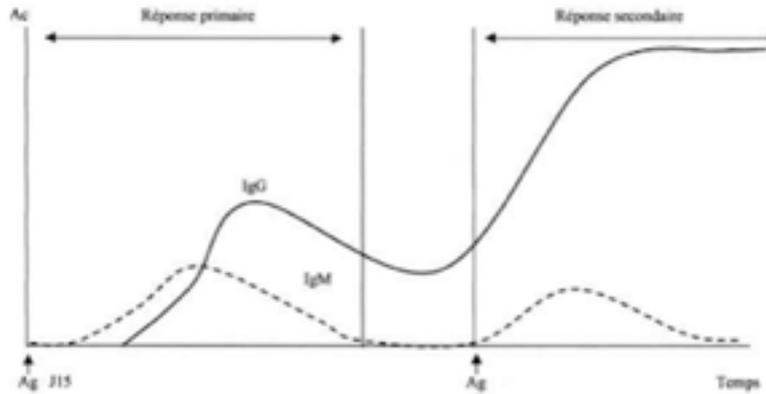
Deux types de réponse humorale sont distinguées, une réponse primaire, première fois où on rentre en contact avec l'antigène, par ex le vaccin de grippe, et réponse secondaire où on rentre en contact avec le virus, réponse primaire a 4 caractéristiques :

- **délat de réponse relativement long** de 7 à 10 jours
- **réponse de faible intensité**, taux d'IgM de faible intensité
- **durée de production de ces Ac est brève**
- **IgM +++**

Réponse humorale de mauvaise qualité.

Si on a déjà eu la réponse primaire (vaccin), on aura une réponse secondaire, de bien meilleure qualité car rapide (2-3 jours, on peut voir l'augmentation des Ig), facteur 10 par rapport à l'intensité, durée relativement longue de plusieurs années (50 ans pour certains vaccins), ce sont des Ig G (et non plus de type M).

Fraction Fab: reconnaissance Ag



Réponse	Délai	Intensité	Durée	classe
Primaire	Long (7-10J)	faible	brève	IgM>IgG
Secondaire	Court (2-5J)	forte	longue	IgG>IgM

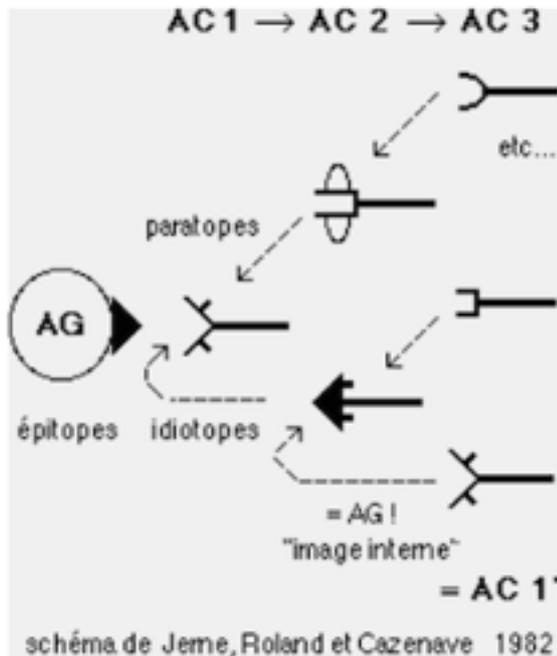
D. Réseau idiotypique de Jerne (1974)

Jerne, en 1974, décrit un état d'équilibre, en l'absence de sollicitation antigénique, le système immunitaire est dans un certain état d'équilibre avec des Ac qui sont capable de se reconnaître mutuellement.

De façon schématique : un Ac1 (idiotype) se comporte comme un antigène qui va être reconnu par un second Ac (**anti-idiotype**), l'Ac2, lui même va pouvoir être reconnu par un 3ème Ac, Ac3. L'Ac2 va être l'image interne (clé/serrure) de l'Ac1 et de l' Ac3. (= la structure de l'Ac3 va être la même que celle de l'Ac1).

Chaque anticorps possède son anti-anticorps capable de le reconnaître.

A savoir : Chaque Ac est en réseau et chaque Ac doit être reconnu par un autre Ac. Ca permet de maintenir le répertoire, si un Ac diminue l'anticorps anti-Ac s'alerte et on observe une réponse.



Modulation de la réponse immunitaire (T et B)

Maintien du répertoire

Action sur les cytokines anti-inflammatoires

V. Anticorps et pathologies

A. Déficit quantitatif

Déficit héréditaire (primitif) (3 grands types de déficits humoraux innés) :

- 1) absence totale d'anticorps (IgG, A et M) : infections sévères (**agammaglobulinémie de Bruton**), la thérapeutique est simple, on apporte des Ig par voie intraveineuse.

Le défaut se situe au niveau des cellules précurseurs des LB

- 2) Déficit en sous-classe d'IgG : infections respiratoires ++ (IgG2 et d'IgG4)

(empêche la reconnaissance de certains polysaccharides bactériens)

- 3) Déficit en IgA (1 cas/500) : infections respiratoires (un enfant/deux asymptomatique), mécanisme peu connu, certains compensent le déficit en IgA.

Défaut de production d'Ig, on considère différents niveaux de gravité d'affections qui sont plutôt rares.

Déficit acquis (secondaire)

Il s'agit des déficits immunitaires les plus fréquents mais dont on ne parle jamais. Les déficits secondaires sont le plus souvent moins sévères que les déficits innés.

Ils s'associent à d'autres pathologies, par exemple :

- 1) Hémopathies malignes et cancer
- 2) Maladies auto-immunes
- 3) Maladies infectieuses
- 4) Troubles métaboliques (malnutritions ++)

Ce sont des déficits quantitatifs.

B. Allo-anticorps et auto-anticorps

- **Allo-immunisation** = Immunisation entre deux individus, dans le cas d'un rejet de greffe par exemple ou dans le cas particulier de l'anémie hémolytique du nouveau-né (cf. cours sur la grossesse).

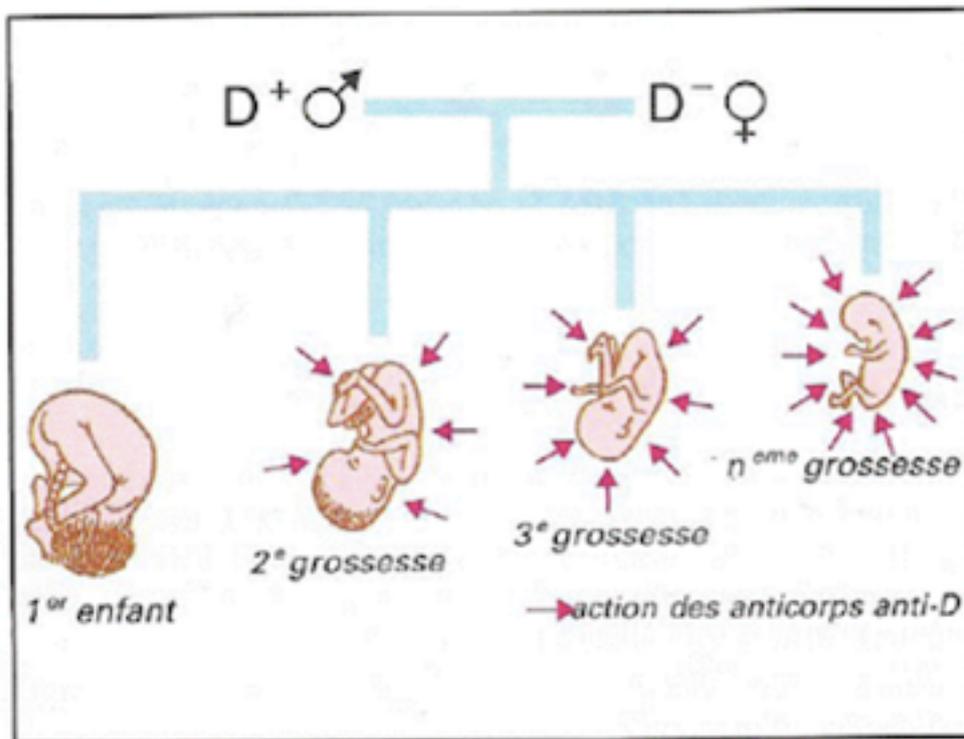
Dans le cas d'une mère Rhésus- enceinte d'un enfant Rhésus+, le transfert des GR de l'enfant (généralement lors du 1er accouchement) dans la circulation sanguine de la mère provoque la production d'anticorps anti Rh de type IgM chez la mère.

Lors d'une seconde grossesse, le contact avec un faible nombre de GR rhésus+ foetaux suffit à induire la production d'anticorps anti-Rh de type IgG qui peuvent traverser le placenta. In utero, le fœtus peut alors mourir suite à une anémie sévère ou présenter des lésions irréversibles neurologiques liés à la libération trop importante d'hémoglobine et de ses dérivés. Si hémolyse chez fœtus: transfusions intra-utérine de l'enfant et plasmaphérèse de la mère. Si hémolyse après naissance: transfusions, rayons UV.

Prévention. 24-48h après l'accouchement, administration à la mère d'Ac anti-Rh. Ces Ac se lient à tous les GR du fœtus Rh+ qui pénètrent dans la circulation de la mère au moment de l'accouchement. Ces Ac permettent l'élimination des GR Rh+ avant que la mère ne développe des Ac IgM anti-Rh+.

Remarque : 2% des nouveaux nés sont concernés par une incompatibilité ABO. Exemple mère de groupe O développe des Ac anti-A et anti-B. Donne une anémie bénigne (+ femmes multipares). Risque faible ictère, lésions cérébrales, traitement UV. Si anémie importante: transfusion.

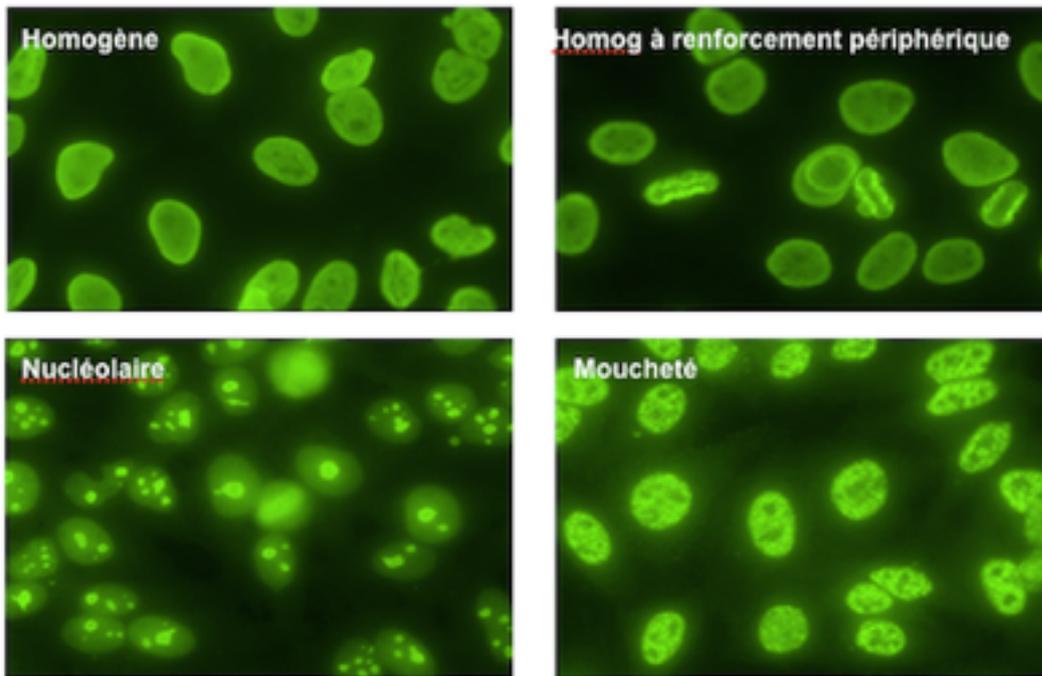
Rupture des mécanismes de tolérance



Anémie hémolytique du nouveau né

- **Auto-immunisation** = Rupture des mécanismes de tolérance du système immunitaire vis-à-vis des constituants de l'organisme. Par exemple, des individus peuvent avoir dans leur sérum des anticorps qui sont capables de reconnaître les structures qui sont présentes dans les cellules, essentiellement au niveau du noyau, on peut avoir différents aspects.

De façon générale les maladies auto-immunes regroupent un ensemble de 80 maladies, qui de façon cumulative constituent la 3^{ème} cause de morbidité (= de maladie) dans les pays développés, soit une prévalence de 6 à 7% de la population générale chez l'adulte, la prévalence augmente avec l'âge et touche de façon prépondérante les femmes.



Anticorps anti-nucléaires (Hep-2)

Deux grands types de maladies auto-immunes :

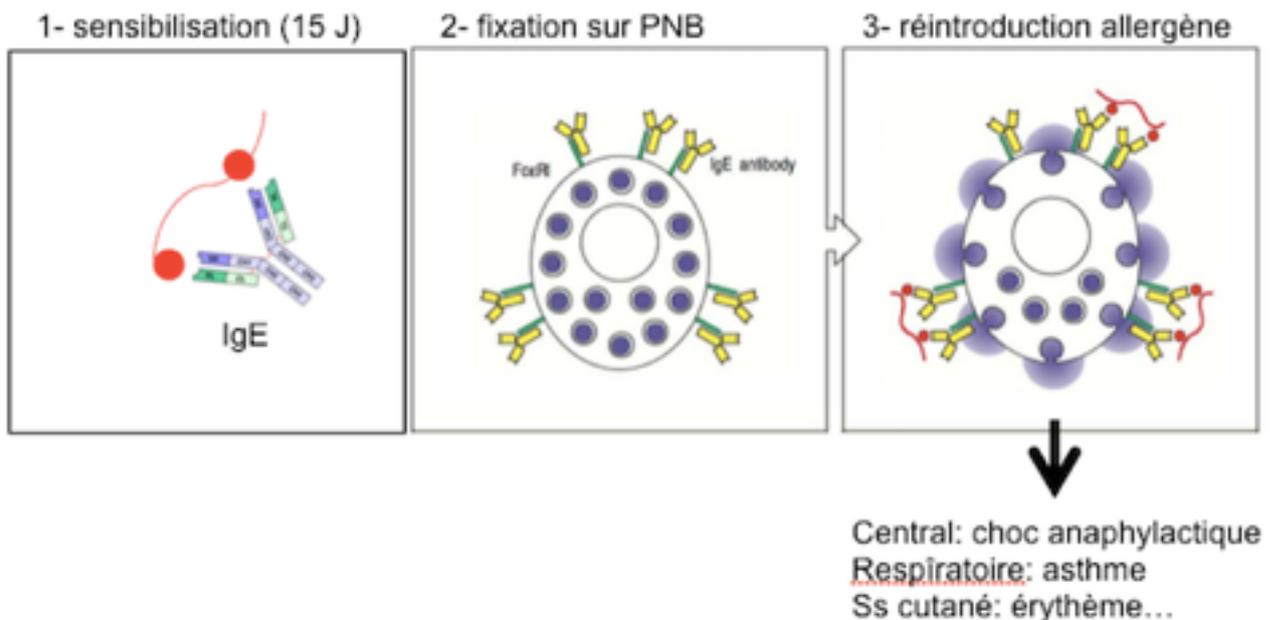
- les maladies spécifiques d'un organe (ex: thyroïde, pancréas)
- les maladies non spécifiques d'organe (ex: polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux systémique)

Les maladies auto-immunes ont plusieurs caractéristiques communes : une évolution chronique, par poussées, l'absence de lien directe avec un agent pathogène ou un toxique, l'absence de guérison même si les traitements actuels permettent de contrôler plus ou moins bien les poussées.

Le diagnostic des maladies auto-immunes repose sur la clinique, la radiologie et la biologie. Pour la biologie il s'agit surtout de mettre en évidence des autoanticorps soit déposés dans les organes cibles (immunofluorescence directe) ou présents dans le sérum (immunofluorescence indirecte)

En pratique on recherche, soit un dépôt d'autoAc dans les tissus, exemple glomérulonéphrite. Soit la présence d'autoAc circulants libres qui se fixent sur un substrat donné (ex frottis cellulaire).

C. Hypersensibilité type I (IgE)



Le système immunitaire peut intervenir dans des réactions qui utilisent des anticorps, mais dont l'effet final est provoqué par un second partenaire. C'est le cas de l'hypersensibilité immédiate liée aux IgE.

Sensibilisation à un allergène, qui entraîne sous 15 jours la production d'immunoglobulines de type E, lorsqu'elles sont produites sont peu présentes sous forme libre dans la circulation, ces IgE se fixent sur les cellules qui possèdent les récepteurs les concernant, polynucléaires basophiles, mastocytes, et lors de la DEUXIEME phase de la réaction qui correspond à la réintroduction de l'allergène ou parasite, l'allergène se fixe sur les immunoglobulines E ce qui va entraîner la dégranulation du mastocyte ou du polynucléaire basophile.

L'hypersensibilité à IgE peut se décomposer en deux phases :

- Tout d'abord une 1ère phase de sensibilisation qui va entraîner la production d'IgE (15 jours) (fixation sur polynucléaire basophile)
- Ensuite une 2ème phase de réaction qui va correspondre à la réintroduction de l'allergène. La symptomatologie clinique va dépendre de la porte d'entrée de l'allergène et de la localisation diffuse ou non de l'IgE, on considère 3 grands types.

1- Au niveau central (I.V.), cela entrainera un choc anaphylactique : dyspnée aiguë, collapsus circulatoire. Traitement d'urgence : adrénaline et corticoïdes.

2- Au niveau sous-cutané cela entrainera une réaction locale avec un érythème (48h)

3- Au niveau respiratoire : asthme

4- Pour les autres territoires on parlera d'atopie avec des manifestations cliniques qui prendront le nom d'asthme, de rhume des foins, d'urticaire...

A RETENIR :

- Les immunoglobulines sont des doubles hétérodimères glycoprotéiques comportant deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques (isotypes)
- Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.
- Chaque classe est associée soit à une chaîne légère kappa ou lambda

- La partie variable des immunoglobulines leur confère leur spécificité pour l'antigène (avec le paratope).

- La partie constante des chaînes lourdes gouverne les fonctions effectrices des immunoglobulines (3 grands types, transport, activation du complément et regroupement des cellules, activation des PN et mastocytes).

- En pathologie on recherche un excès, soit un défaut qui peut être quantitatif (déficit immunitaire) ou qualitatif (allo/auto-réactivité).

- La place des AcM en médecine croit façon exponentielle comme le coût.