

LES IMMUNOGLOBULINES : STRUCTURE ET FONCTIONS

Dr Hatem MASMOUDI

I) Introduction

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines globulaires produites exclusivement par les lymphocytes B et les plasmocytes et douées de multiples activités biologiques, en particulier l'activité anticorps (Ac) : aptitude à se fixer spécifiquement et de façon réversible à une espèce moléculaire donnée ou antigène (Ag). Les Ig sont présentes sous 2 formes :

- une forme circulante : dans le sérum et les liquides interstitiels ;
- une forme membranaire : à la surface des lymphocytes B.

Leur activité Ac d'une part, et les fonctions effectrices dont elles sont douées (fixation du complément, cytophilie, transfert placentaire) d'autre part, confèrent aux Ig un rôle primordial dans la réponse immunitaire.

II) Structure des Ig

1) Structure multicaténaire des Ig, les classes et sous-classes

On distingue, chez les mammifères, 5 classes d'Ig qui diffèrent par leurs caractéristiques physicochimiques, biologiques et antigéniques : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD.

Les IgG sont largement majoritaires dans le sérum des vertébrés supérieurs (70 à 75 % des Ig sériques).

KABAT : Electrophorèse du sérum d'un lapin avant et après immunisation par l'ovalbumine \Rightarrow augmentation importante du taux des gammaglobulines.

Absorption de l'immun sérum sur l'ovalbumine \Rightarrow disparition du pic γ à l'électrophorèse (Figure 1). Kabat en conclut que les Ac anti-ovalbumine sont des γ globulines.

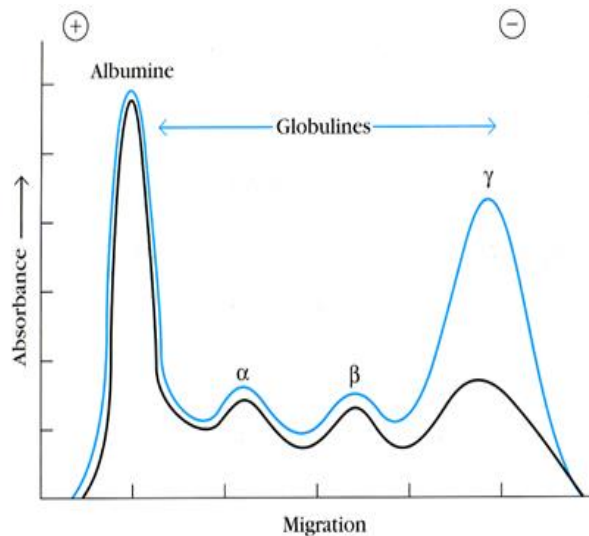


Figure 1 Démonstration expérimentale de la présence des anticorps dans la fraction γ -globulinique des protéines sériques. Après que des lapins aient été immunisés avec de l'ovalbumine (OVA), leurs antisérums étaient poolés et soumis à une électrophorèse qui séparait les protéines sériques selon leur charge électrique et leur masse. La ligne bleue représente le profil électrophorétique d'un antisérum non traité. La ligne noire montre le profil d'un antisérum incubé avec de l'OVA afin d'éliminer l'anticorps anti-OVA, puis soumis à l'électrophorèse [d'après A Tiselius et EA Kabat, 1939, *J. Exp. Med.* 69:119.]

Par la suite, on s'est rendu compte que d'autres Ac pouvaient avoir une migration électrophorétique β voire même α , d'où l'introduction du terme immunoglobulines (Ig) pour désigner les Ac.

EDELMAN : Réduction alkylation puis chromatographie sur gel de sephadex en milieu dissociant d'une préparation purifiée d'IgG \Rightarrow 2 pics à 50 kDa (kilo Daltons) et à 25 kDa \Rightarrow l'IgG, molécule de 150 kDa environ de poids moléculaire (PM), est composée de 4 chaînes polypeptidiques :

- 2 chaînes lourdes H identiques (H pour "heavy", PM \approx 50 kDa).
- 2 chaînes légères L identiques (L pour "light", PM \approx 25 kDa).

Les chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures (inter-caténares) et des liaisons de faible énergie.

PORTER : Clivage enzymatique par la papaïne d'une préparation purifiée d'IgG puis chromatographie sur CM-cellulose à pH acide \Rightarrow 3 pics de 50 kDa de PM environ chacun (figure 2) :

- 2 pics correspondant à des fragments portant chacun un site Ac, fragments Fab ("antigen binding")
- 1 pic correspondant à un fragment assez homogène et cristallisable à froid, fragment Fc.

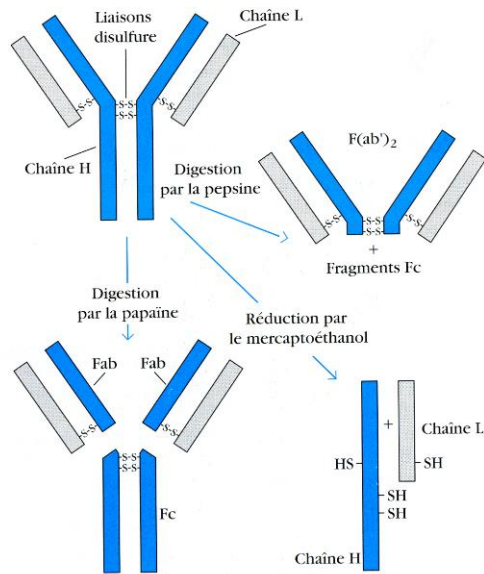


Figure 2 : Prototype de la structure de l'IgG, proposé par Porter en 1962, montrant la structure en Y et les liaisons disulfure inter-chaînes. Les fragments produits par différents traitements sont aussi indiqués. Les chaînes légères (L) sont en gris et les chaînes lourdes (H) en bleu.

La confrontation des résultats de ces deux types d'approches permet à PORTER de proposer son modèle topologique linéaire et symétrique pour la structure des IgG (figure 3).

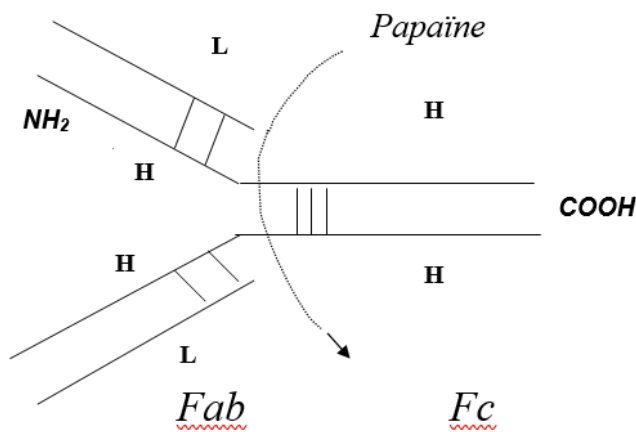


Figure3 : Modèle topologique de Porter pour la structure des IgG

Les autres classes d'Ig sont toutes construites selon le même modèle $(L_2H_2)_n$, où n varie de 1 à 5.

n = 1 pour les IgG, IgE, IgD et pour les IgM membranaires.

n = 5 pour les IgM sériques avec chaîne J ("joining") reliant les 5 monomères

L_2H_2 .

$1 \leq n \leq 3$ pour les IgA avec chaîne J reliant les di et les trimères et, pour les IgA sécrétoires, une pièce sécrétoire S produite par la cellule épithéliale de la muqueuse et qui protège l'IgA de l'action lytique des enzymes digestives.

La caractéristique de classe est déterminée par la nature de la chaîne lourde : γ pour les IgG, α pour les IgA, μ pour les IgM, ϵ pour les IgE et δ pour les IgD.

Les classes d'Ig diffèrent les unes des autres par :

- Le nombre et la position des ponts disulfure inter-caténares (figure 4 : lignes noires).
- La longueur de la région charnière (Les IgM et les IgE n'ont pas de région charnière)
- Le nombre de domaines de la chaîne lourde (les IgM et les IgE ont un domaine supplémentaire au niveau de leur chaîne lourde).
- La distribution des sites de N-glycosylation (figure 4 : hexagones turquoise).

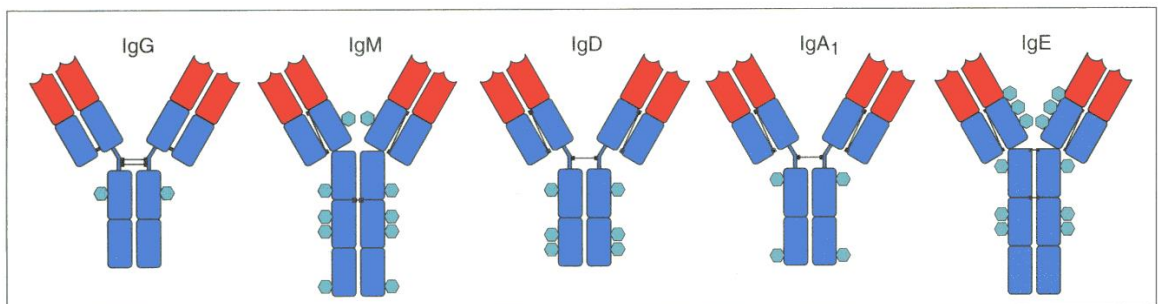


Figure 4 : Organisation structurale des monomères des principaux isotypes humains.

La pepsine clive la molécule d'IgG en un fragment $F(ab)'_2$ qui conserve l'activité Ac (capable, comme l'Ig entière, de se fixer sur l'Ag spécifique) sans les ennuis et problèmes éventuels dus au fragment Fc qui est découpé en plusieurs petits segments désignés Fc'. Il est à noter que le fragment Fab seul est incapable de se fixer sur l'Ag.

Il existe deux types de chaînes légères : Kappa (κ) et lambda (λ) pouvant s'associer indifféremment à l'une ou l'autre des 5 types de chaînes lourdes. Le pourcentage relatif des chaînes κ et λ varie suivant les espèces. Ainsi, chez l'homme le rapport κ/λ est de 60/40. On connaît un seul isotype κ et 4 isotypes (sous-classes) λ chez l'homme.

On a décrit à l'intérieur de certaines classes d'Ig l'existence de sous-classes qui diffèrent légèrement entre elles par leurs propriétés antigéniques, physicochimiques et biologiques. Ainsi, on distingue chez l'homme 4 sous-classes d'IgG (IgG1 à IgG4) et 2 sous-classes d'IgA (IgA1 et IgA2).

Comme les classes, les sous-classes traduisent un polymorphisme multigénique. Elles coexistent chez tous les individus de l'espèce.

2) Structure primaire des Ig, région variable et région constante

L'analyse de la structure fine des Ig a largement bénéficié des méthodes et techniques d'obtention d'Ac monoclonaux (protéines de myélome, Ac produits par les hybridomes), et du séquençage protéique de plusieurs chaînes légères Kappa humaines (HILSCHMANN et CRAIG).

En comparant la séquence en acides aminés (aa) de plusieurs chaînes légères Kappa (κ) humaines (chaînes légères κ monoclonales sous forme de protéinurie de Bence Jones obtenues chez des malades atteints de myélome à chaînes légères κ), HILSCHMANN et CRAIG ont constaté que la séquence de la moitié N-terminale (≈ 110 aa) est relativement variable d'une chaîne à l'autre, alors que celle de la moitié C-terminale est très conservée. Ils ont appelé la moitié N-terminale, région variable de Kappa ou $V\kappa$, et la moitié C-terminale, région constante de Kappa ou $C\kappa$.

Cette notion de région variable et région constante a été vérifiée pour la chaîne légère lambda et les différents types de chaînes lourdes.

Ainsi, la chaîne légère lambda est composée d'une région variable $V\lambda$ de 110 aa environ, différente de $V\kappa$, et d'une région constante $C\lambda$ de 110 aa environ, différente de $C\kappa$.

Les chaînes lourdes sont composées d'une région variable VH de 110 aa environ et d'une région constante CH de 330 à 440 aa selon la classe (les chaînes μ et ϵ sont plus longues) (figure 5).

Contrairement aux chaînes légères où la région variable porte la marque de la classe κ ou λ , pour les chaînes lourdes, c'est la région constante CH et elle seule qui caractérise et définit la classe et la sous-classe de la chaîne lourde.

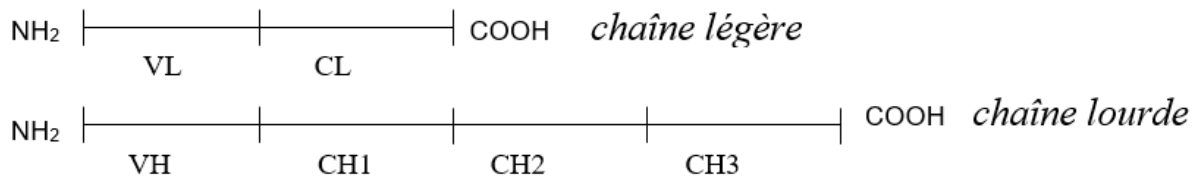


Figure 5 : Région variable, région constante et domaines

Les régions variables $V\kappa$, $V\lambda$ et VH sont construites selon le même schéma. On y distingue deux types de positions selon que les résidus d'aa sont relativement conservés ou au contraire fortement variables. Les positions fortement variables sont regroupées dans 3 sections occupant des localisations sensiblement homologues pour les chaînes H et L et que l'on appelle régions hypervariables ou régions déterminant la complémentarité ("complementarity determining regions" ou CDR) et ce en raison de leur implication directe dans la géométrie du site Ac.

Les régions hypervariables sont séparées par les régions de charpente ("framework") qui n'expriment qu'un bruit de fond de variabilité. Les régions de charpente représentent 80 % environ de la région variable, elles constituent l'armature de cette région.

3) Notion de domaine, superfamille des immunoglobulines

L'analyse des séquences des chaînes légères et des chaînes lourdes des

Ig a montré l'existence en nombre variable de ponts disulfure à l'intérieur de chaque chaîne : 2 pour les chaînes légères, 4 à 5 pour les chaînes lourdes selon la classe. Ces ponts disulfures intra-caténaux sont extrêmement difficiles à réduire et essentiels au repliement et à l'activité des Ig. Ils sont disposés d'une manière caractéristique : chaque pont est présent tout entier sur un segment de 110 résidus d'aa environ et relie des résidus cystéine séparés par 60 positions environ formant ainsi une boucle d'une soixantaine de résidus (figure 6).

En étudiant la séquence de fragments Fc d'IgG, HILL a le premier remarqué l'existence d'homologies internes dans la structure des Ig. Cette observation a été confirmée par EDELMAN avec la détermination de la première séquence complète d'une IgG humaine. EDELMAN a appelé domaine, chaque segment d'homologie interne de 110 aa. Chaque domaine possède son autonomie thermodynamique qui lui permet d'acquérir sa conformation propre indépendamment des autres. D'autre part, chaque domaine est codé par un gène (un segment génétique, voir plus loin) et a été sélectionné au cours de l'évolution pour une fonction particulière.

Fonction

- Ac (liaison à l'Ag)
- Fixation du C4b
- Fixation du C1q
- Cytophilie
- Transfert placentaire

Domaine

- VH + VL
- CH 1
- CH 2 (IgG) et CH4 (IgM)
- CH 2+CH 3
- CH 2 + CH 3

Par la suite, il s'est avéré que cette organisation structurale, biochimique et génétique en domaines est valable pour un très grand nombre de protéines exprimées par des cellules du système immunitaire ou en dehors (TCR, Fc-R, HLA, Ig α , Ig β , CD3, CD4, CD8, ICAM, LFA3...).

Le terme de superfamille des Ig a donc été introduit pour désigner toutes ces protéines qui, comme les Ig, ont une structure caractéristique en domaines. Les

gènes codant ces protéines de la superfamille des Ig dériveraient tous de la duplication d'un seul et même gène ancestral commun codant pour un polypeptide d'une centaine d'acides aminés comportant un pont disulfure reliant 2 cystéines séparées par une soixantaine de résidus.

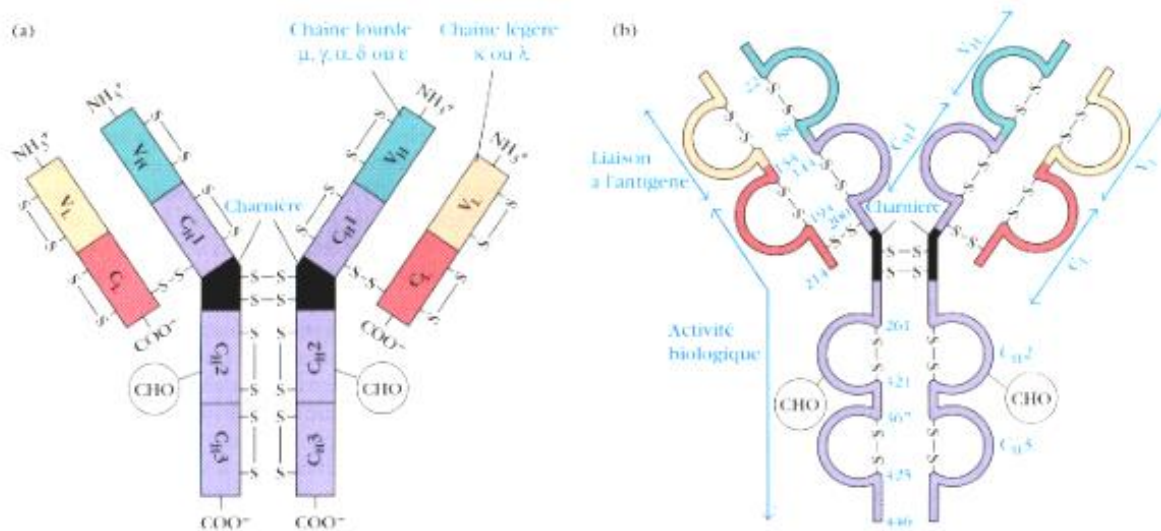


Figure 6 Représentation schématique de la structure des immunoglobulines dérivée de l'étude des séquences des amino acides. (a) Chaque chaîne lourde et chaque chaîne légère d'une molécule d'immunoglobuline contient une région amino terminale variable (V) constituée de 100-110 amino acides qui diffère d'un anticorps à un autre. Le reste de chaque chaîne de la molécule, les régions constantes (C) (rouge et violet), présente une variation limitée qui définit les deux sous-types des chaînes légères et les cinq sous-classes des chaînes lourdes. Certaines chaînes lourdes (γ, δ et α) contiennent aussi une région charnière riche en proline (noire). (b) Les chaînes lourdes et les chaînes légères sont repliées en domaines, contenant chacun environ 110 résidus amino acides et une liaison disulfure intrachaine qui forme une boucle de 60 amino acides. Les domaines amino-terminaux, qui correspondent aux régions V, se fixent à l'antigène ; les fonctions effectrices sont médiées par les autres domaines. Les chaînes lourdes μ et ϵ , qui n'ont pas de région charnière, contiennent un domaine supplémentaire dans le milieu de la molécule.

4) Structure tridimensionnelle des Ig, le site actif

L'étude en microscopie électronique de la structure des Ig a montré qu'elles ont effectivement la forme d'un Y dont les bras sont constitués par les 2 fragments Fab et le pied par le fragment Fc. Les fragments Fab font un angle variable par articulation autour de la région médiane flexible qui connecte les fragments Fab et Fc et qu'on appelle région charnière ou "*hinge region*".

L'utilisation de la technique de diffraction des rayons X a permis une connaissance approfondie de la structure des Ig (POLJAK). L'IgG est composée de 12 régions globulaires (4 pour chaque fragment Fab et 4 pour le fragment Fc) correspondant chacune à un domaine (figure 7). Chaque domaine possède la

même organisation spatiale générale : 7 segments de feuillets plissés β réunis les uns aux autres par des boucles ou des hélices de longueur variable et organisés en 2 plans sensiblement parallèles (un plan de 4 et l'autre de 3 segments) reliés entre eux par un pont disulfure intra-caténaire. C'est au niveau des boucles qu'on retrouve les parties les plus variables des Ig.

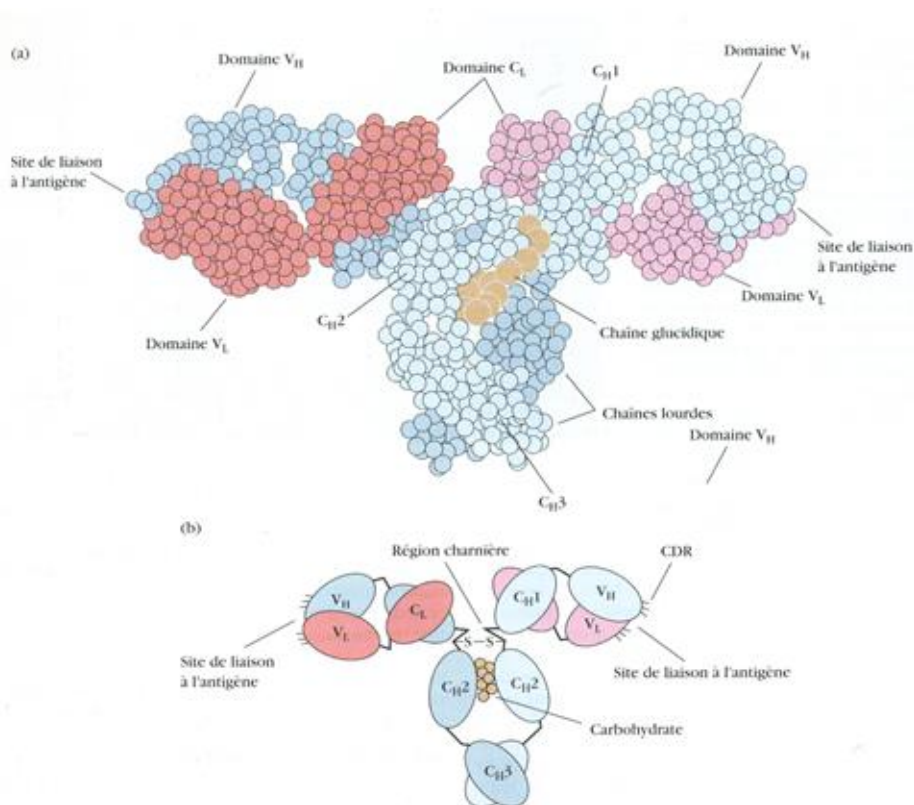


Figure 7 Les interactions entre les domaines des chaînes séparées d'une molécule d'immunoglobuline sont essentielles pour la structure quaternaire de cette dernière. (a) Modèle de la molécule d'IgG, basé sur une analyse cristallographique par rayons X, montrant les associations entre les domaines. Chaque boule pleine représente un résidu amino acide ; les boules brunes plus grosses sont des carbohydrates (glucides). Les deux chaînes légères sont représentées en rouge clair, les deux chaînes lourdes en bleu. (b) Représentation schématique montrant les interactions entre les domaines des chaînes lourdes et des chaînes légères. Remarquer que les domaines C_H2/C_L2 font protrusion en raison de la présence des carbohydrates (brun) à l'intérieur. La protrusion rend ce domaine plus accessible, ce qui lui permet d'entrer en interaction avec des molécules telles que certains composants du complément. [Partie (a) d'après EW Silverton et al., 1977, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 74:514]

Concernant le site Ac, les résultats préalablement obtenus grâce aux techniques d'hybridation moléculaire et de marquage d'affinité ont été confirmés par l'analyse de la diffraction aux rayons X de complexes Ag-Ac cristallisés :

- la chaîne lourde et la chaîne légère participent à l'architecture du site Ac (site partagé) ;
- ce sont précisément les régions hypervariables qui forment le site Ac (figure 8).

Ainsi, et alors que pour toutes les autres protéines les variations semblent tolérées uniquement dans les parties non essentielles, pour les Ac c'est au niveau de la partie la plus essentielle de la molécule, à savoir le site actif, qu'on retrouve les variations les plus importantes. Ce qui est tout à fait compréhensible puisque ce sont justement ces variations qui font naître la diversité des Ac.



Figure 8 Structure tridimensionnelle d'une hormone octapeptidique (l'angiotensine II) complexée au fragment Fab d'un anticorps monoclonal, fragment qui est l'unité de liaison à l'antigène de la molécule d'anticorps. Le peptide angiotensine II est représenté en rouge, la chaîne lourde en bleu et la chaîne légère en violet. [D'après KC Garcia *et al.*, 1992, *Science* 257:502.]

5) Dualité structurale et fonctionnelle des Ig

Les Ig exercent 2 types de fonction, la fonction Ac et des fonctions effectrices. Cette dualité fonctionnelle des Ig a pour support leur dualité structurale: la fonction Ac est assurée par les régions variables des Ig (domaines VH et VL) alors que les fonctions effectrices sont dues aux régions constantes des Ig (domaines CH et CL).

III) Propriétés physico-chimiques et biologiques des Ig (Tableau I et Figure 9)

1) IgG

- 70 à 75 % du total des Ig sériques soit une concentration sérique de 7 à 14 g/l
- Monomère H_2L_2
- 4 sous classes : IgG1 à IgG4 (IgG1 = 2/3 des IgG) (figure 10)
- Fixent le complément (sauf IgG4)

- Traversent la barrière placentaire (IgG2 ±)
- Cytophiles vis à vis des cellules phagocytaires : IgG1 et IgG3 surtout, IgG4 ±

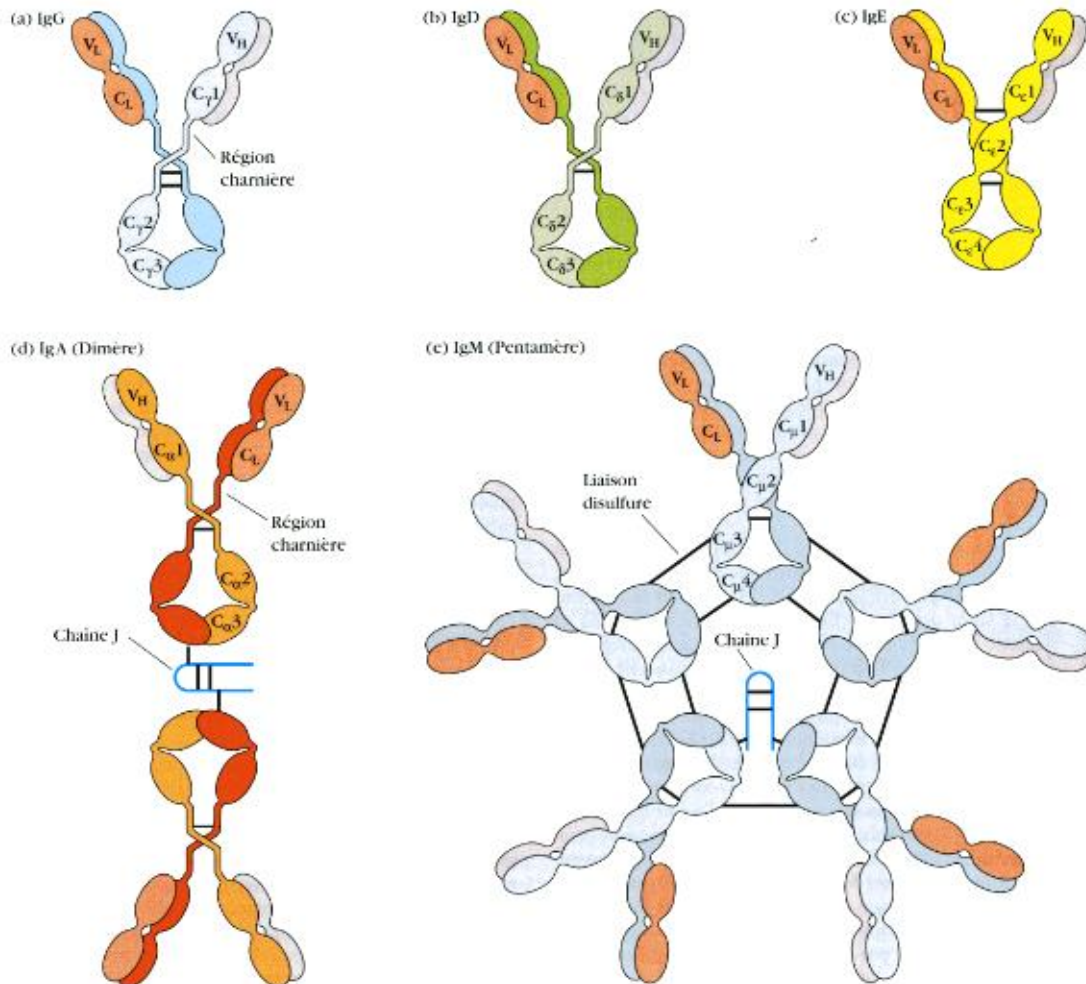


Figure 9 Structures générales des cinq classes majeures d'anticorps sécrétés. Les chaînes légères sont représentées en rose, les ponts disulfure sont indiqués par des lignes noires épaisses. Remarquer que les chaînes lourdes de l'IgG, de l'IgA et de l'IgD (bleu, orange et vert, respectivement) contiennent quatre domaines et une région charnière, tandis que les chaînes lourdes de l'IgM et de l'IgE (violet et jaune, respectivement) contiennent cinq domaines mais pas de région charnière. Les formes polymériques de l'IgM et de l'IgA contiennent un polypeptide, appelé chaîne J, qui est lié par deux liaisons disulfure à la région Fc de deux monomères différents. L'IgM sérique est toujours un pentamère ; la plus grande partie de l'IgA sérique existe sous forme monomère, bien que certains dimères, trimères et même tétramères soient parfois présents. Les liaisons disulfure intrachânes et les liaisons disulfure reliant les chaînes légères et les chaînes lourdes ne sont pas représentés dans ces figures.

2) IgA

- 15 à 20 % du total des Ig sériques (2 à 4 g/l chez l'adulte)
- 2 types : IgA sériques et IgA sécrétoires
- 2 sous classes : IgA1 et IgA2. Les IgA2 représentent 7 % des IgA sériques mais près de la moitié des IgA sécrétoires.
- IgA sériques : essentiellement sous forme monomérique.

- IgA sécrétoires : essentiellement sous forme de dimère $(H_2L_2)_2$, avec chaîne J (jonction) et pièce sécrétoire S produite par les cellules épithéliales ; sont retrouvées dans les sécrétions nasales, salivaires, trachéo-bronchiques, gastro-intestinales et urogénitales, ainsi que dans le colostrum et le lait maternel (fig. 11).
- Les IgA sont capables, sous forme agrégée, d'activer la voie alterne du complément.
- Les IgA sont cytophiles pour les $M\phi$, les PNN et les PNE ($Fc\alpha RI = CD89$).

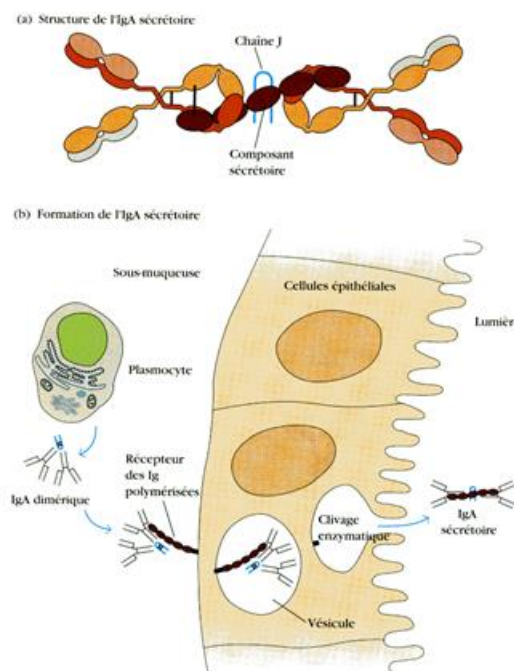


Figure 11 Structure et formation de l'IgA sécrétoire. (a) L'IgA sécrétoire est constituée d'au moins deux molécules d'IgA qui sont unies par covalence à une chaîne J et au composant sécrétoire. Le composant sécrétoire contient cinq domaines de type immunoglobulinique et il est lié à l'IgA dimérique par une liaison disulfure entre son cinquième domaine et l'une des chaînes lourdes de l'IgA. (b) L'IgA sécrétoire est formée lors du transport à travers les cellules épithéliales des muqueuses. L'IgA dimérique se lie au récepteur des Ig polymérisées sur la membrane basolatérale d'une cellule épithéliale et elle est internalisée par endocytose médiée par un récepteur. Après transport du complexe récepteur-IgA vers la surface luminale, le récepteur des Ig polymérisées est clivé enzymatiquement, ce qui libère le composant sécrétoire lié à l'IgA dimérique.

3) IgM

- Représentent 10 % environ du total des Ig sériques : 1 à 2 g/l.
- Structure pentamérique $(H_2L_2)_5$ avec une chaîne J (jonction) et sans région charnière, les IgM n'ont pas de région charnière.
- La chaîne lourde μ comporte un domaine $C\mu 4$ supplémentaire.
- Les IgM fixent très bien le complément mais ne traversent pas la barrière placentaire et ne sont pas cytophiles vis à vis des cellules phagocytaires.
- Les IgM sont les premiers à apparaître lors de la réponse humorale (réponse

primaire), par la suite et en règle générale, les IgG et les IgA prennent la relève : c'est le phénomène de commutation isotypique ou "Switch".

- L'IgM existe aussi sous une forme monomérique à la surface des lymphocytes B, IgM membranaire ou de surface.

Tableau I: Caractéristiques physicochimiques et propriétés biologiques des différentes classes et sous-classes d'Immunoglobulines

Caractéristiques physicochimiques et propriétés biologiques	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgE	IgD
Poids moléculaire (KDa)	150	150	150	150	160/385	160/385	970	188	184
Chaîne lourde	γ 1	γ 2	γ 3	γ 4	α 1	α 2	μ	ϵ	δ
Taux sérique normal (g/l)	7 à 14				2 à 4		1 à 2	0,0005	0,03
Demi vie dans le sérum in vivo (jours)	23	23	8	23	6	6	5	2,5	3
Activation de la voie classique du complément	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Passage à travers le placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Présence sur la membrane des lymphocytes B matures	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Liaison aux récepteurs Fc des phagocytes	++	+/-	++	+	+	+	-	-	-
Induction de la dégranulation des mastocytes	-	-	-	-	-	-	-	++	-

Les niveaux d'activité sont indiqués comme suit : ++ = élevée ; + = modérée ; +/- = faible ; - = aucune

4) IgE

- Présentes à l'état de traces dans le sérum humain normal ($\approx 0,0005$ g/l, 100 milles fois moins que les IgG !)

- Les IgE n'ont pas de région charnière et leur chaîne lourde ϵ comporte un domaine C ϵ 4 supplémentaire.
- Les IgE sont cytophiles vis à vis des PNE, des monocytes-M ϕ et des plaquettes qui toutes expriment un récepteur de faible affinité pour le fragment Fc des IgE (Fc ϵ -RII ou CD23) \Rightarrow les IgE jouent un rôle important dans l'immunité anti-parasitaire (anti-helminthes).
- Les IgE sont cytophiles vis à vis des polynucléaires basophiles (PNB) et des mastocytes qui expriment un récepteur de forte affinité pour le fragment Fc des IgE (Fc ϵ -RI) \Rightarrow les IgE jouent un rôle essentiel dans les réactions d'hypersensibilité immédiate (asthme, rhume des foins, choc anaphylactique...). Les PNE activés (par les cytokines, chémokines...) expriment ce récepteur de forte affinité.

5) **IgD**

- Représentent moins de 1 % des Ig sériques, \approx 0,03 g/l
- Rôle peu connu pour les IgD sériques.
- L'IgD membranaire représente, avec l'IgM membranaire, l'essentiel des Ig de surface des lymphocytes B.

IV) **Phylogénie et Ontogénie des Ig**

Le développement du système immunitaire est progressif des vertébrés primitifs (une seule classe d'Ig qui ne fixe pas le complément) aux mammifères (5 classes d'Ig avec diverses fonctions effectrices).

La production des IgM suivie de celle des IgG commence entre la 10^{ème} et la 15^{ème} semaine de la vie fœtale. Les IgM sont les premiers à atteindre le niveau de l'adulte (8 à 12 mois) suivis des IgG (2 à 4 ans) puis des IgA (4 à 8 ans) (fig. 12).

Pendant les 3 premiers mois de la vie, l'essentiel des Ig du sang circulant du nouveau-né est représenté par les IgG maternelles transmises par voie fœto-placentaire et dont le taux baisse progressivement à partir de la naissance.

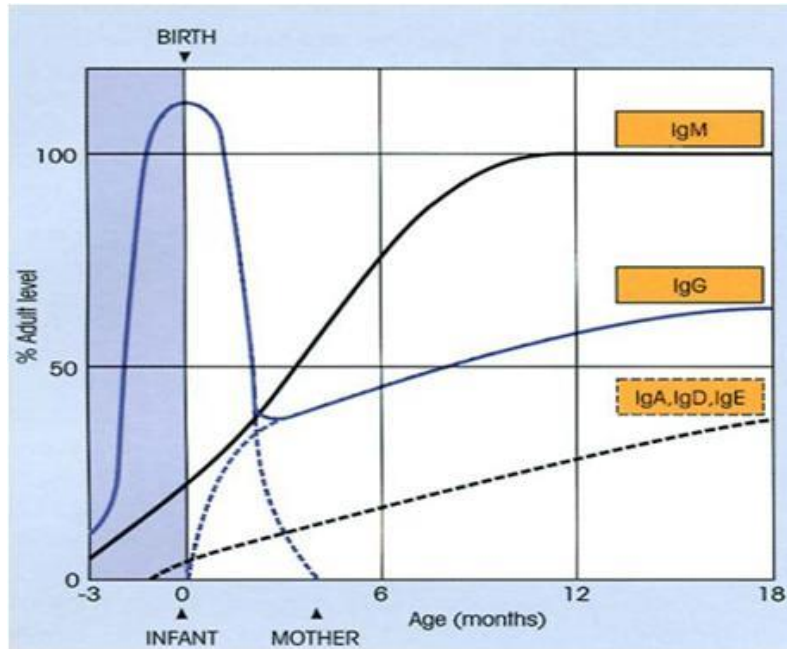


Figure 12 : évolution du taux sérique des Ig chez le nouveau-né humain

V) Polymorphisme génétique et propriétés antigéniques des Ig

Les Ac ou Ig sont des glycoprotéines, donc de bons Ag. Comme les autres glycoprotéines, les Ig portent des déterminants antigéniques.

On distingue trois types de déterminants antigéniques sur les Ig (figure 13):

1) Déterminants isotypiques

Présents chez tous les individus de la même espèce. Ils caractérisent l'espèce, la classe et la sous classe de l'Ig. Ils sont portés par les régions constantes des chaînes H et L. Ils traduisent un polymorphisme multigénique (9 loci CH chez l'Homme)

2) Déterminants allotypiques

Pour une classe ou une sous classe d'Ig donnée, ces déterminants sont variables d'un groupe d'individus à un autre au sein de la même espèce. Ils sont transmis selon les lois mendéliennes. Chez l'hétérozygote, les 2 allèles sont

phénotypiquement exprimés. La variation allotypique traduit un polymorphisme multi-allélique mettant en jeu plusieurs allèles au même locus (ex : série Gm pour les IgG, Inv pour les chaînes κ ...).

Chaque allèle correspond au niveau de la molécule d'Ig à une ou plusieurs spécificités ou déterminants allotypiques qui constituent le motif allotypique ou allotype.

3) Déterminants idiotypiques

Ce sont des déterminants antigéniques particuliers aux Ac dirigés contre un Ag donné et synthétisés par un individu ou un groupe d'individus donnés.

Les déterminants idiotypiques sont localisés dans les régions variables VH et VL, ils varient donc chez le même individu d'un Ac à l'autre en fonction de la spécificité antigénique et, pour le même Ag, d'un individu à l'autre en fonction de la combinaison VH-VL utilisée pour produire l'Ac spécifique.

L'isotypie et l'allotypie sont des propriétés partagées par les autres protéines ; tandis que l'idiotypie est une propriété particulière aux Ig. L'ensemble des déterminants idiotypiques exprimés à la surface des régions VH et VL d'un Ac constituent l'idiotype de cet Ac.

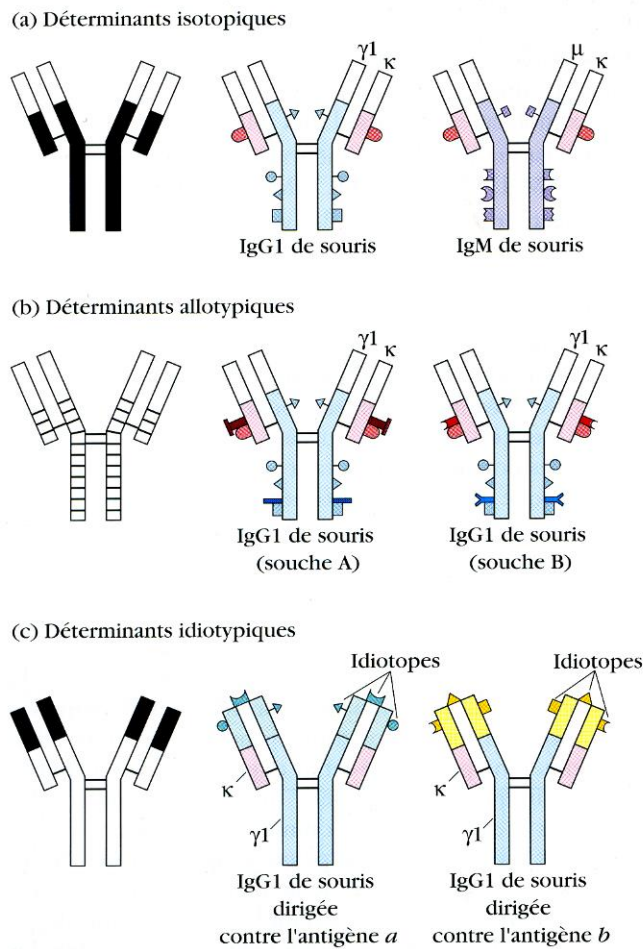


Figure 13 : Déterminants antigéniques des Ig

VI) Origine de la diversité des Ac, gènes codant pour les Ig

L'homme est capable de produire des Ac spécifiques contre n'importe lequel des millions d'Ag différents présents dans la nature, ou même contre les nouveaux antigènes synthétiques qu'il n'a jamais rencontrés au cours de son évolution. On estime qu'un individu produit plus d'Ac différents que de différents types d'autres protéines pour l'ensemble de l'organisme.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer ce polymorphisme.

Au début on a avancé l'hypothèse que l'Ac est une molécule modulable et que l'Ag induirait une transformation de la structure de cette molécule de façon à faire apparaître un site Ac qui lui est complémentaire: théories informatives.

Les progrès de la biologie moléculaire dans les années 50-60 ont discrédité cette hypothèse: l'Immunoglobuline est une protéine et à ce titre elle

ne peut que traduire l'information génétique inscrite dans l'ADN. Les théories informatives ont donc été abandonnées au profit des théories sélectives de BURNET et JERNE (figure 14).

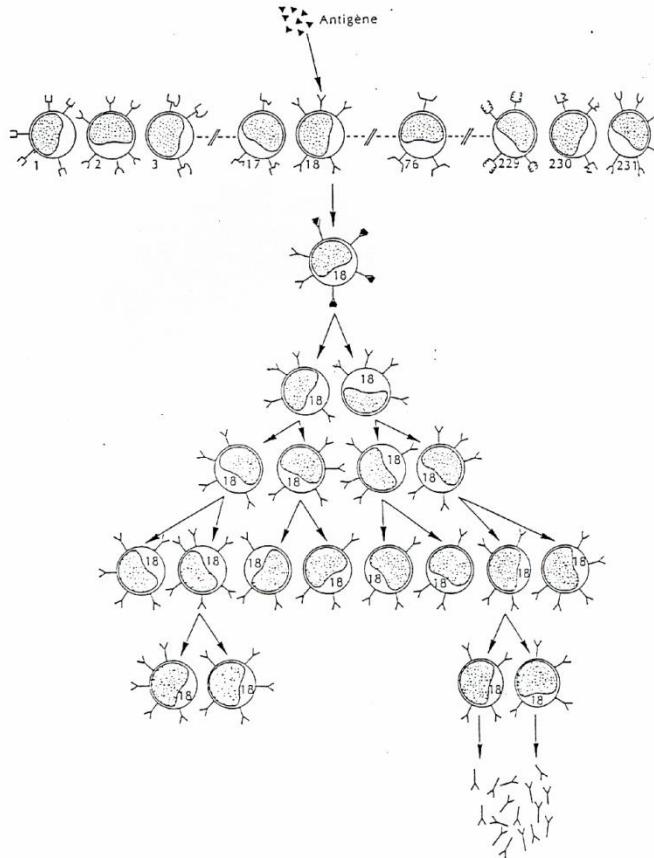


Figure 14 : Théorie de la sélection clonale

Pour Burnet et Jerne, chaque lymphocyte B ne peut produire qu'un seul type d'Ac et porte à sa surface un seul type de récepteur pour l'Ag (Ig membranaire) tous deux spécifiques d'un seul et même Ag. Lorsqu'un Ag pénètre dans l'organisme, il sélectionne et stimule la prolifération exclusive des clones de lymphocytes qui le reconnaissent spécifiquement.

Cette théorie dite théorie de la sélection clonale suppose que chaque individu possède ou peut produire autant de types ou de clones de lymphocytes B qu'il existe d'Ag différents. Dans le cadre des théories sélectives, deux hypothèses ont été avancées par différents auteurs pour expliquer cela.

Les hypothèses germinales expliquent la diversité par un grand nombre de gènes inscrits dans le génome. Les hypothèses somatiques expliquent

la diversité par les mutations somatiques survenant lors de l'ontogénèse des lymphocytes B à partir d'un nombre minimum de gènes V.

Avec la connaissance de plus en plus approfondie de la structure et de l'expression des gènes codant pour les Ig, on s'est acheminé vers une solution médiane entre ces deux hypothèses tout en reconnaissant un rôle important aux recombinaisons génétiques.

L'hypothèse de DREYER et BENETT émise pour expliquer le paradoxe de la grande variabilité de la région V contrastant avec la forte conservation de la région C a été rapidement confirmée par les travaux de TONEGAWA. La région variable et la région constante de chaque chaîne lourde ou légère sont codées chacune par un gène différent. De plus, la région variable est elle-même codée par 2 ou 3 gènes différents, 2 gènes, VL et JL, pour les chaînes légères (le gène J - pour jonction- codant pour les dix derniers aa du côté C-terminal) et 3 gènes, VH, D et JH, pour les chaînes lourdes (le gène D - diversité - codant pour 2 à 10 aa interposés entre le segment VH et le segment JH) (figure 15).

Les gènes codant pour les Ig sont portés par 3 chromosomes différents, chromosome 2 pour les gènes de la chaîne légère κ , chromosome 22 pour ceux de la chaîne légère λ et chromosome 14 pour les gènes de la chaîne lourde H (ceci chez l'homme).

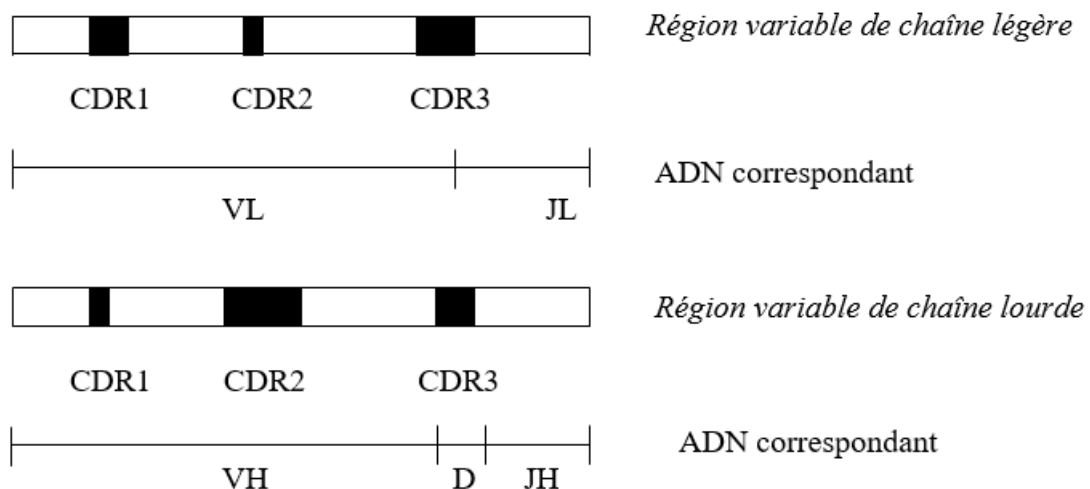


Figure 15 : Segments d'ADN codant pour les régions variables de chaînes légères et de chaînes lourdes où sont indiquées les zones hypervariables CDR.

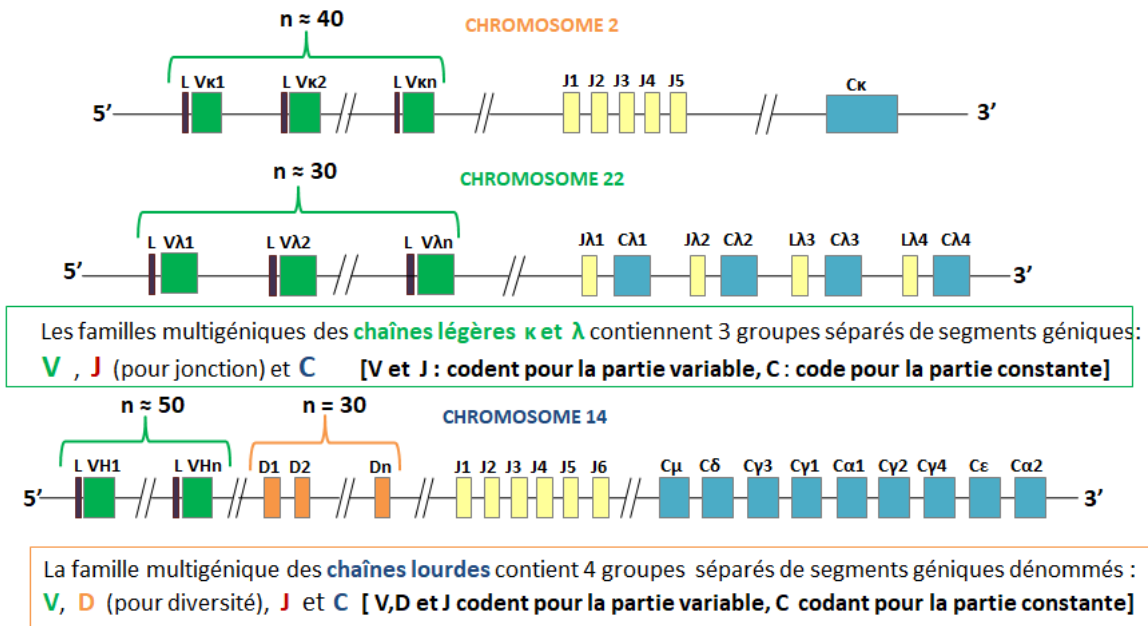


Figure 16 : organisation multigénique des gènes des Ig

Au niveau des cellules ne synthétisant pas d'Ac (cellules germinales, cellules somatiques autres que les lymphocytes B et les plasmocytes), les gènes ou plutôt les segments génétiques (V, D et J) codant pour un même type de chaîne (κ , λ ou H) occupent des positions éloignées sur le même chromosome (Figure 16).

Au niveau des lymphocytes B et des plasmocytes, un gène V, un gène D (pour les chaînes lourdes seulement), un gène J et un gène C se trouvent rapprochés par des mécanismes de recombinaison génétique et rassemblés en un gène fonctionnel actif VJ-C ou VDJ-C (Figures 17 et 18).

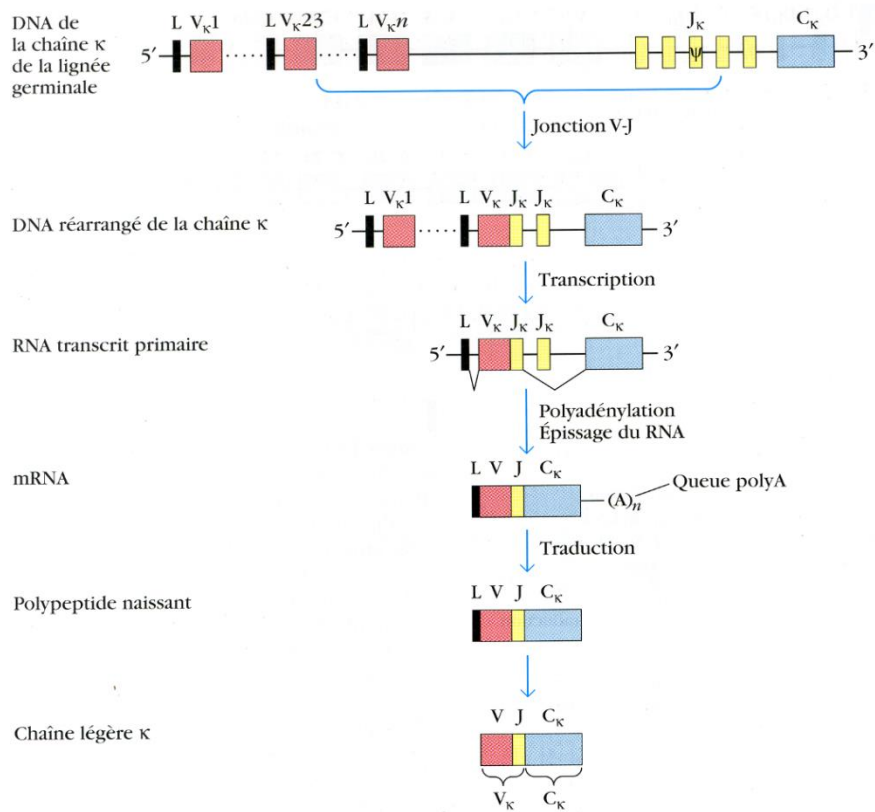


Figure 17 : réarrangements géniques en vue de la synthèse d'une chaîne légère κ

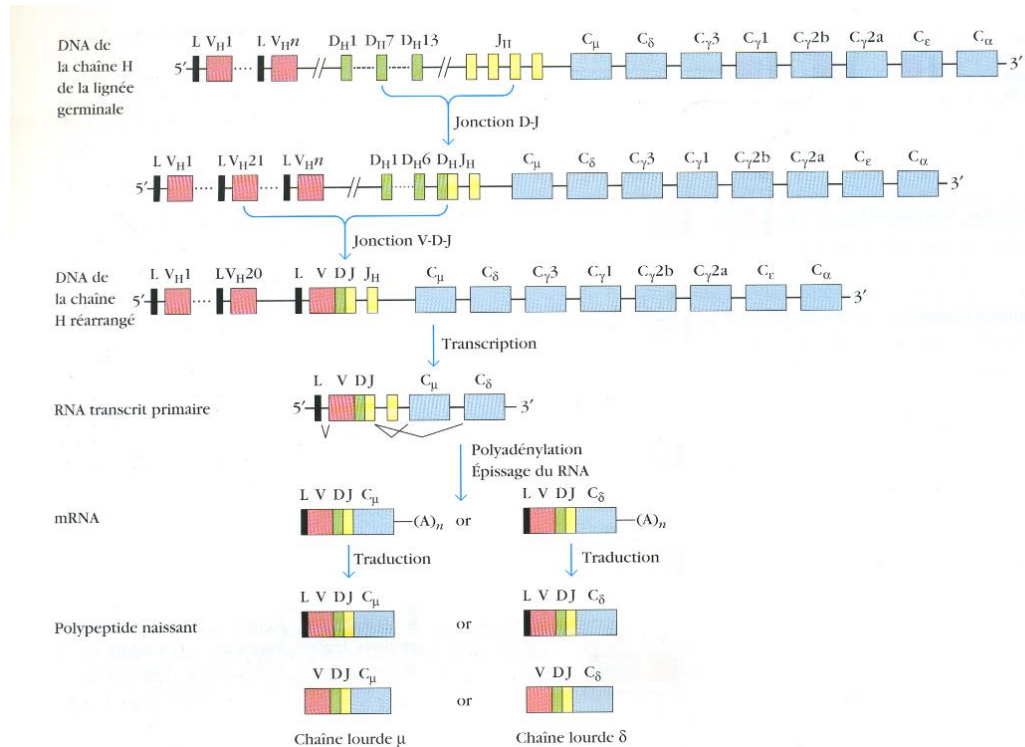


Figure 18 : réarrangements géniques en vue de la synthèse d'une chaîne lourde d'Ig (souris)

Ainsi donc, la génération de la diversité des Ac peut s'expliquer par 5 mécanismes :

1) Diversité germinale : Familles multigéniques germinales de gènes V (duplication des gènes V)

Chaque gène VH ou VL est présent sur le chromosome correspondant en de très nombreux exemplaires, on compte chez l'Homme 30 à 50 gènes V et 4 à 6 gènes J pour chaque type de chaîne κ , λ et H ; le gène D existe en une trentaine d'exemplaires (figure 16).

2) Diversité combinatoire : Recombinaisons V-J et V-D-J

La région variable VH est codée par 3 segments génétiques V, D et J ; il devient ainsi possible, avec les 50 gènes V, 6 gènes J et 30 gènes D et grâce aux recombinaisons génétiques aléatoires V-D-J, d'avoir jusqu'à 9000 gènes VH fonctionnels différents (Tableau II).

Tableau II : Effet cumulé des diversités germinale, combinatoire et associative*

Segment génique	Chaîne lourde	Chaîne Kappa	Chaîne Lambda
V	50	40	30
D	30	0	0
J	6	5	4
Jonction V-J ou V-D-J	9000	200	120
Association Chaîne lourde et légère	$9\ 000 \times (200 + 120) \approx 3 \times 10^6 *$		

* la diversité jonctionnelle et les mutations somatiques augmentent de façon exponentielle ces chiffres

3) Diversité jonctionnelle : Variabilité de la jonction V-J et V-D-J lors de la recombinaison

Les enzymes qui coupent l'ADN lors des recombinaisons ne sont pas très précises et peuvent ne pas le faire exactement à l'extrémité du gène V, D ou J à couper ; la jonction peut ainsi fluctuer de quelques nucléotides en 3' ou en 5'. De plus et juste avant que les ligases ne raccommodent les 2 bouts d'ADN à joindre, la TdT ("terminal desoxynucleotidyl-transferase") peut venir rajouter quelques nucléotides de part et d'autre de la jonction (figure 19).

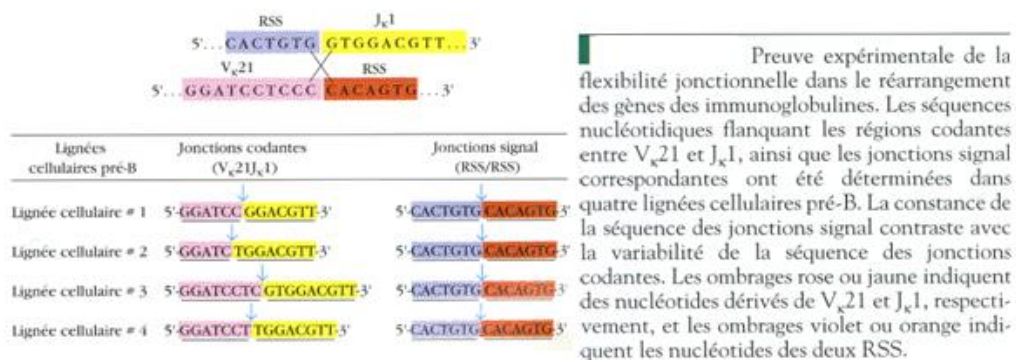


Figure 19 : Diversité jonctionnelle

4) Association des chaînes lourdes et légères

Le site Ac étant partagé (VH et VL) et les chaînes légères ubiquitaires, une même région variable VH peut être associée indifféremment à l'une ou l'autre des régions variables Vκ ou Vλ constituant autant d'Ac différents. Ainsi, pour n combinaisons possibles Vκ-Jκ, p combinaisons possibles Vλ-Jλ et q combinaisons possibles VH-D-JH, le nombre de combinaisons VH-VL (donc d'Ac) possibles est de $(n + p) \times q$.

Cette diversité associative est significativement amplifiée lors de l'ontogénie des lymphocytes B (et T aussi) lorsque la grande cellule pré-B (ou pré-B initiale) qui vient d'achever le réarrangement V-D-J et qui exprime une chaîne lourde μ , se met à se diviser 4 à 6 fois de suite avant d'amorcer le réarrangement des gènes de chaînes légères, chaque chaîne μ aura ainsi la possibilité de s'associer à une chaîne légère différente dans chacune des 16 à 64 petites cellules pré-B ainsi obtenues.

5) Mutations somatiques

A la différence des mécanismes précédents communs avec les lymphocytes T et qui ont tous lieu dans la moelle osseuse au cours de la différenciation des lymphocytes B, ce dernier mécanisme est propre aux lymphocytes B et se déroule en périphérie au cours des divisions cellulaires successives des lymphocytes B activés par la reconnaissance de l'Ag spécifique.

En effet, la plupart des lymphocytes B expriment des gènes V qui ont subi des mutations somatiques ponctuelles. Il existerait, en effet, un mécanisme actif d'hyper-mutation au niveau de la lignée lymphocytaire B (environ 1000 fois plus de mutations que dans les autres cellules somatiques). L'événement mutationnel serait associé au cours de la différenciation terminale du lymphocyte B à la commutation isotypique ou " *Switch* " (IgM vers IgG et IgA) et permettrait l'obtention de variants de l'Ac ayant une meilleure affinité pour l'Ag.

VII) Exclusion allélique ou haploïdie fonctionnelle

Bien qu'ayant potentiellement la possibilité d'avoir 2 réarrangements productifs (un sur chacun des 2 chromosomes homologues) des gènes des chaînes lourdes et 4 pour les gènes des chaînes légères, le lymphocyte B n'arrive à réaliser qu'un seul réarrangement productif aussi bien pour les gènes des chaînes lourdes que pour les gènes des chaînes légères.

L'explication largement acceptée à l'heure actuelle à ce phénomène d'exclusion allélique est que le réarrangement des gènes H, κ et λ est ainsi ordonné (H puis κ puis λ) au cours de l'ontogénèse du lymphocyte B et régulé par les produits de recombinaison selon un mécanisme de " *feed back* " actif (modèle ordonné régulé) (figures 20, 21).

VIII) Commutation isotypique ou " *Switch* "

Au cours de l'ontogénèse du lymphocyte B, le premier gène fonctionnel qui se forme et s'exprime est un gène VH-D-JH-C qui code pour une chaîne μ . Ultérieurement, le même gène VH-D-JH peut s'associer et/ou s'exprimer avec un autre gène CH pour former un autre type de chaîne lourde. Ce phénomène qui permet le changement de la région constante de la chaîne lourde tout en maintenant la même région variable est connu sous le nom de commutation isotypique ou "Switch". Il fait intervenir des réarrangements supplémentaires au niveau de l'ADN : recombinaison intrachromosomique éliminant le gène C μ et les gènes CH précédant celui à exprimer.

Des séquences particulières appelées S ("Switch") ont été mises en évidence en 5' de chaque gène CH sauf C δ .

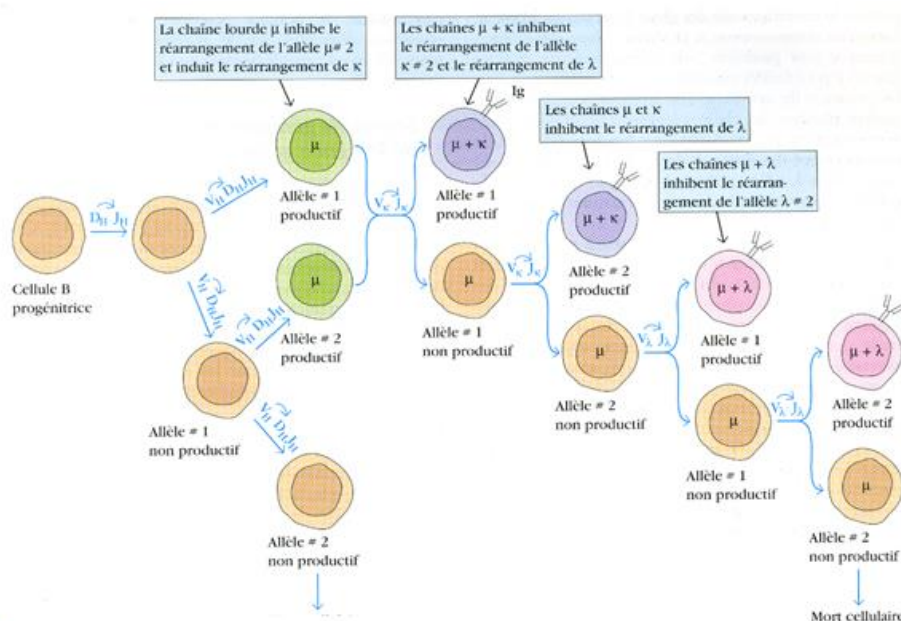


Figure 20 Modèle d'explication de l'exclusion allélique. Les gènes des chaînes lourdes se réarrangent en premier et dès qu'un réarrangement productif des gènes des chaînes lourdes s'effectue, la protéine μ produite prévient le réarrangement de l'autre allèle de chaîne lourde et initie le réarrangement des gènes des chaînes légères. Chez la souris, le réarrangement des gènes des chaînes légères κ précède celui des gènes λ , comme il est montré ici. Chez l'Homme, cependant, un réarrangement κ

ou un réarrangement λ peut se produire dès qu'un réarrangement productif des chaînes lourdes a eu lieu. La formation d'une immunoglobuline complète inhibe le réarrangement ultérieur des gènes des chaînes légères. Lorsqu'un réarrangement non productif a lieu pour un allèle, la cellule tente alors le réarrangement de l'autre allèle. [Adapté de GD Yancopoulos et FW Alt, 1986, *Annu. Rev. Immunol.* 4:339.]

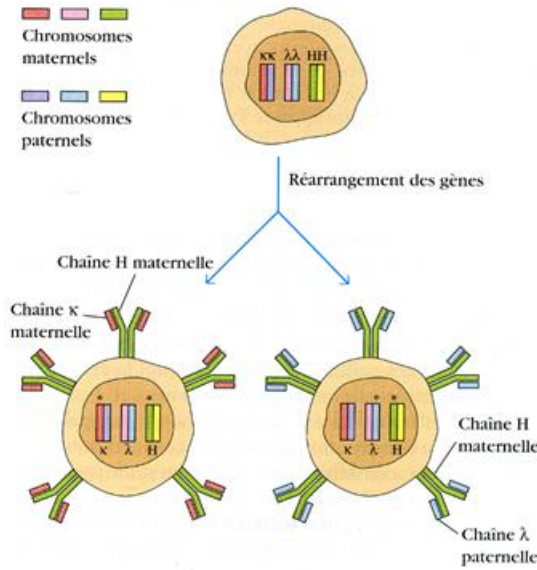


Figure 21 En raison de l'exclusion allélique, les gènes des chaînes lourdes ou des chaînes légères des immunoglobulines d'un seul chromosome parental sont exprimés dans une cellule. Ce processus assure qu'une cellule B sera spécifique d'un épitope donné. La sélection de l'allèle de chaque paire qui sera réarrangé pour produire un gène fonctionnel se fait au hasard. Ainsi, l'immunoglobuline exprimée peut contenir une chaîne maternelle et une chaîne paternelle ou encore les deux chaînes peuvent dériver d'un seul parent. Seules les cellules B et les cellules T présentent une exclusion allélique. Les astérisques (*) indiquent les allèles exprimés.

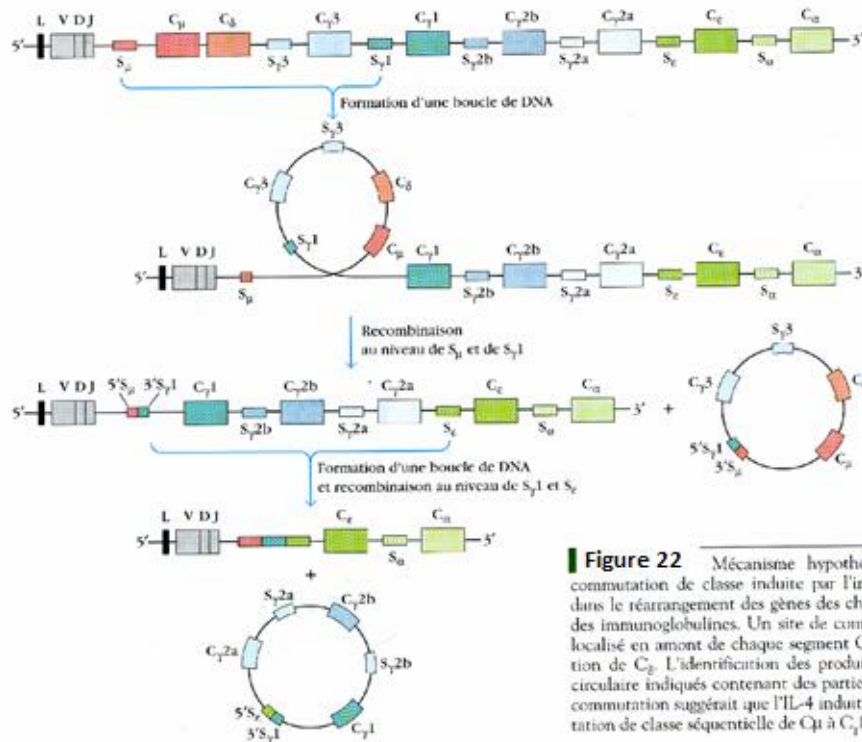


Figure 22 Mécanisme hypothétique de la commutation de classe induite par l'interleukine 4 dans le réarrangement des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines. Un site de commutation est localisé en amont de chaque segment C_n , à l'exception de C_2 . L'identification des produits d'excision circulaire indiqués contenant des parties des sites de commutation suggérait que l'IL-4 induit une commutation de classe séquentielle de C_μ à C_γ puis à C_ϵ .

La commutation isotypique a lieu à la fin de la réponse Ac primaire et lors de la réponse secondaire (2^{ème} contact avec le même Ag).

Les lymphocytes T interviennent dans le switch directement (contact B-T : CD40-CD40L) ou par le biais de certaines cytokines.

IX) Anticorps monoclonaux

La plupart des antigènes possèdent de nombreux épitopes et, par conséquent, induisent la prolifération de différents clones de cellules B. Les Ac sériques ainsi obtenus sont constitués d'un mélange d'Ac, chacun d'eux étant spécifique d'un épitope. Ces Ac hétérogènes retrouvés dans l'immun-sérum (sérum de l'individu immunisé) sont appelés Ac polyclonaux. Une telle **réponse anticorps polyclonale** facilite la localisation, la phagocytose et la lyse médiée par le complément ou par une cellule K d'un antigène ou d'une cellule cible. Une telle réponse a clairement des avantages pour l'organisme *in vivo*. Malheureusement, l'hétérogénéité des Ac réduit souvent l'efficacité de l'antisérum dans différentes utilisations *in vitro*. Pour la plupart des applications en recherche, en diagnostic et en thérapeutique, les **anticorps monoclonaux**, dérivés d'un clone unique et donc spécifiques d'un seul épitope, sont préférables.

La purification biochimique directe d'un Ac monoclonal à partir du sérum ou d'une préparation d'anticorps polyclonaux n'est pas réalisable. En 1975, Georges Köhler et Cesar Milstein ont conçu une méthode pour préparer un Ac monoclonal. En fusionnant une cellule B productrice d'Ac (normale activée) et une cellule de myélome (un lympho-plasmocyte cancéreux prétraité pour être non sécrétant), ils ont été capables de créer une cellule hybride, appelée **hybridome**, qui possède les propriétés d'immortalité de la cellule de myélome et sécrète l'Ac produit par la cellule B. Les clones de cellules d'hybridome qui en résultent et qui sécrètent chacun de très grandes quantités du seul et même Ac monoclonal peuvent être cultivés indéfiniment (figure 23).

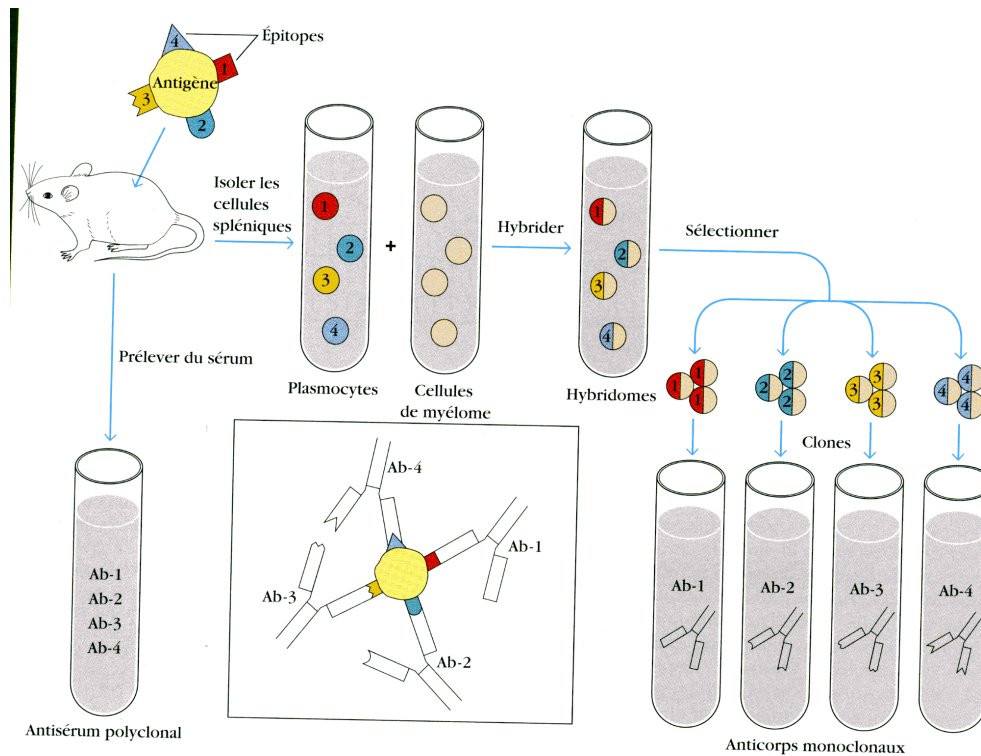


Figure 23 : Le sérum polyclonal conventionnel produit en réponse à un antigène complexe contient un mélange d'anticorps, spécifique chacun d'un des quatre épitopes différents présents sur l'antigène représenté ici. En revanche, un anticorps monoclonal, dérivé d'un seul plasmocyte, est spécifique d'un épitope bien déterminé de la molécule d'antigène. Les grandes lignes de la méthode de base pour l'obtention d'un anticorps monoclonal sont illustrées sur ce schéma. L'astuce trouvée par les inventeurs de la technique pour être sûr que, pour tout puits de la plaque de culture où il y aura des cellules qui poussent, celles-ci ne peuvent l'avoir fait qu'à partir d'une seule et unique cellule au départ, est (l'astuce) de diluer les cellules hybrides dans le milieu de culture à une concentration de $1\phi/300\ \mu\text{l}$ avant de répartir dans les plaques de culture à raison de $100\ \mu\text{l/puits}$, comme ça on est sûr qu'il ne peut y avoir au départ qu'une cellule tous les 3 puits !

X) Récepteurs pour le fragment Fc des Ig

Divers types de cellules effectrices expriment des récepteurs pour le fragment Fc des Ig (Fc-R). Il existe différents types de Fc-R (Fc γ -R, Fc ϵ -R et Fc α -R) capables chacun de fixer, avec une plus ou moins forte affinité, le fragment Fc des Ig d'une même classe (IgG, IgE et IgA respectivement) indépendamment de leur spécificité antigénique et chaque type ou lignée cellulaire exprime un assortiment particulier de ces récepteurs.

Les récepteurs pour le fragment Fc des Ig font partie de la superfamille des Ig.

Le tableau III présente les différents Fc-R avec l'isotype d'Ig reconnu, l'affinité de cette liaison, la distribution cellulaire et la ou les fonctions effectrices mises en jeu (après fixation) pour chacun.

Tableau III : Récepteurs membranaires pour le fragment Fc des Ig

Récepteur	Classe d'Ig	Affinité	Distribution cellulaire	Fonctions
FcγRI = CD64	IgG	Forte (10 ⁻⁸ M)	Mφ, DC (PN N et PNE activés)	Opsonisation
FcγRII = CD32		Moyenne (2x10 ⁻⁶ M)	PNN, Mφ, PNE, plaquettes	Phagocytose
FcγRIII=CD16		Faible (5x10 ⁻⁵ M)	PNN, Mφ, NK, PNE	ADCC
FcεRI	IgE	Forte (10 ⁻⁹ à 10 ⁻¹⁰ M)	Mastocytes, PNB (PNE activés)	HSI (type I)
FcεRII = CD23		Faible 10 ⁻⁶ M	PNE, Mφ	ADCC
FcαRI= CD89	IgA	Moyenne (10 ⁻⁷ M)	Mφ, PNN (PNE activés)	Phagocytose ADCC

XI) Fonctions des immunoglobulines

La réponse immunitaire est basée sur des phénomènes de reconnaissance moléculaire se développant en solution ou à la surface des cellules. Les Ig jouent un rôle essentiel dans la réponse immunitaire puisqu'elles fonctionnent à la fois comme récepteur soluble ou membranaire. L'Ag est reconnu par les domaines variables des chaînes lourdes et légères, les domaines constants étant eux reconnus, après liaison de l'Ag, par divers systèmes effecteurs tels que le complément, les récepteurs cellulaires pour le fragment Fc des Ig et les récepteurs placentaires.

1) Récepteur pour l'Ag

La plupart des récepteurs membranaires sont composés d'une chaîne polypeptidique unique assurant à la fois les fonctions de reconnaissance et celles de couplage aux effecteurs intracellulaires. De manière contrastée, le récepteur pour l'Ag du lymphocyte B (BCR), tout comme celui du lymphocyte T (TCR), est un complexe multicaténaire où les fonctions de reconnaissance et les fonctions de couplage aux effecteurs intracellulaires sont attribuées à des chaînes polypeptidiques distinctes.

La fixation de l'Ag sur l'Ig de surface (sIg) du lymphocyte B provoque l'activation, la prolifération et la différenciation terminale de cette cellule. Après la fixation spécifique de l'Ag sur le site Ac des Ig membranaires et le pontage de celles-ci, la transmission du signal d'activation au lymphocyte B est assurée par un complexe moléculaire analogue à celui qui entoure le récepteur de l'Ag à la surface du lymphocyte T ou TCR (figures 24, 25). Ce complexe comprend un hétérodimère covalent $Ig\alpha-Ig\beta$ (ou MB1-B29 correspondant aux CD79 a et b). Le lymphocyte B activé devient sensible aux signaux permettant sa prolifération par divisions cellulaires successives et sa différenciation terminale en plasmocyte sécréteur d'Ac ou en lymphocyte B mémoire à longue durée de vie. Ces signaux sont fournis par les interactions cellulaires directes avec le lymphocyte T helper spécifique du même Ag ou par l'intermédiaire des cytokines qu'il secrète.

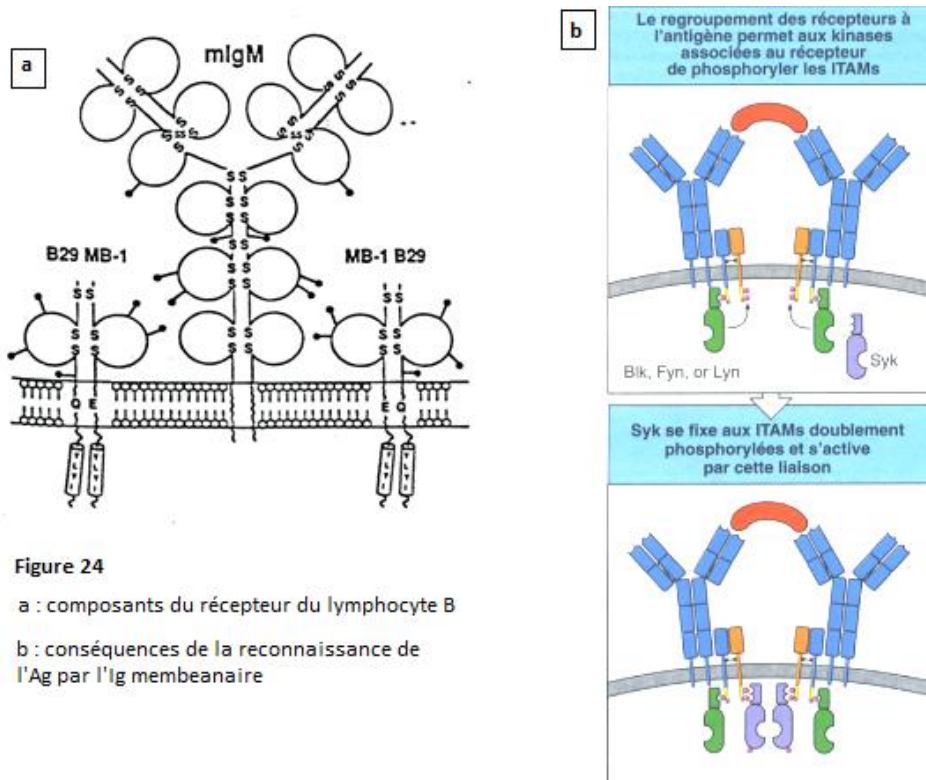


Figure 24

a : composants du récepteur du lymphocyte B

b : conséquences de la reconnaissance de l'Ag par l'Ig membranaire

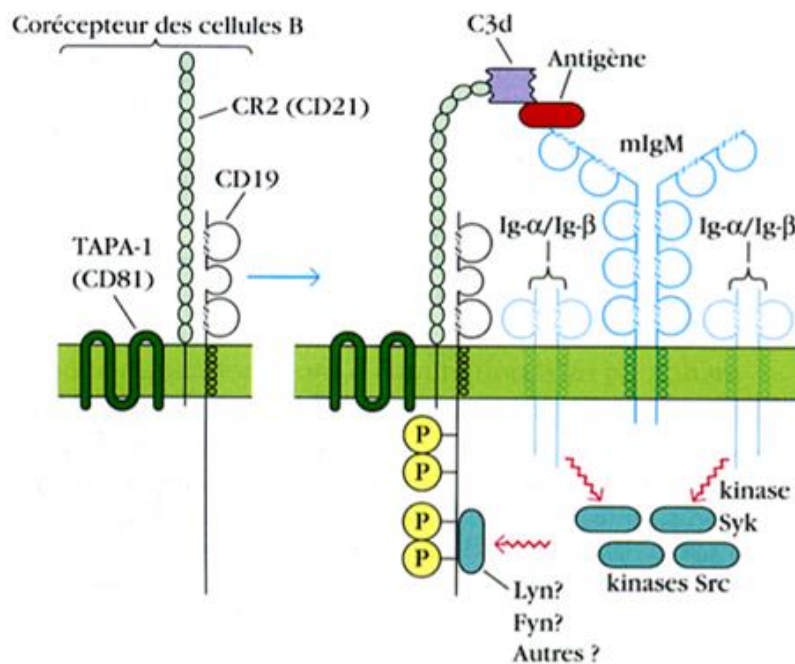


Figure 25 : corécepteur des cellules B, composition et rôle dans l'activation du lymphocyte B

2) Rôle des anticorps dans l'immunité anti-infectieuse

a) Neutralisation des exotoxines bactériennes

Elle a été à l'origine des premières applications de prophylaxie anti-infectieuse par la sérothérapie et la vaccination. L'Ac fixé sur la toxine prévient

la fixation cellulaire et la pénétration de la toxine et/ou de ses sous-unités (exotoxines tétanique, diphtérique et botulinique).

b) Bactériolyse dépendante du complément

Les Ac de classe IgG ou IgM fixés sur la paroi de certaines bactéries gram négatif (*Neisseria gonorrhoeae* et *Méningitidis*, *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*...) entraînent la lyse bactérienne par action du complexe C5-b9 du complément. En dehors du *Neisseria*, l'action du complément doit être associée à l'action lytique du lysozyme sur les couches sous-jacentes de la paroi bactérienne.

c) Opsonisation et stimulation de la phagocytose

Les Ac jouent un rôle important dans les mécanismes cellulaires de défense antibactérienne en facilitant la phagocytose des bactéries à multiplication extracellulaire (pneumocoques, streptocoques, staphylocoques, certains méningocoques et entérobactéries...)

Les Ac fixés sur les bactéries favorisent leur ingestion par les cellules phagocytaires (polynucléaires et monocytes-macrophages) en permettant l'ancrage des bactéries par fixation du fragment Fc des Ig sur les récepteurs membranaires spécifiques des cellules phagocytaires (figure 26). Cette action des Ac est complétée et renforcée par la participation des fragments C3b, C4b et iC3b du complément. Les cellules phagocytaires portent à leur surface les 3 types de récepteurs pour le fragment Fc des IgG (Fc γ -RI = CD64, Fc γ -RII = CD32 et Fc γ -RIII = CD16) ainsi que les récepteurs pour les fragments C3b, C4b (CR1 = CD35) et iC3b (CR3 = CD11b/CD18 et CR4 = CD11c/CD18) du complément.

d) Neutralisation des virus

L'Ac fixé sur le virus prévient la fixation cellulaire et la pénétration du virus (figure 27). C'est un mécanisme important dans l'immunité de guérison des infections virales dues à des virus à dissémination extracellulaire. De plus, les

Ac jouent un rôle essentiel dans l'immunité de prévention des infections virales (ex : Ac anti-HBs induits par le vaccin contre l'hépatite B)

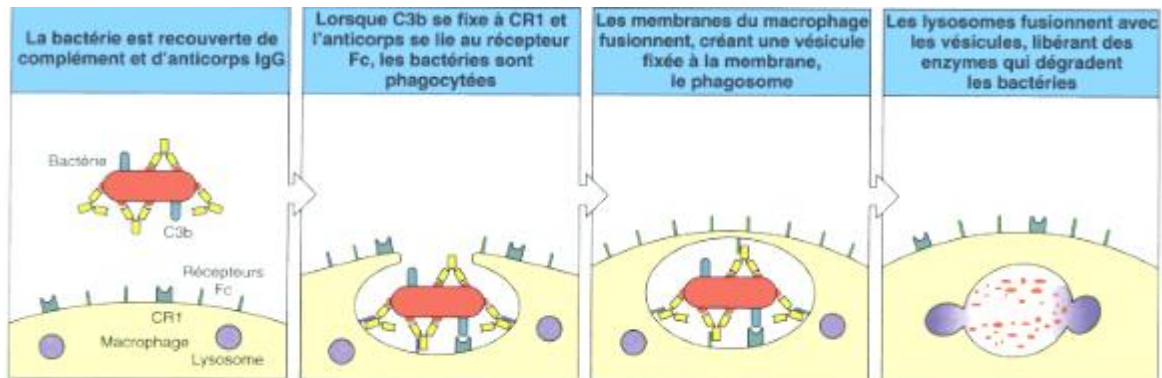


Figure 26

Les récepteurs Fc et les récepteurs du complément des phagocytes induisent la capture et la dégradation des bactéries couvertes d'anticorps. De nombreuses bactéries résistent à la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles. Les anticorps fixés à ces bactéries permettent qu'elles soient ingérées et dégradées grâce à l'interaction entre les domaines Fc des anticorps recouvrant la surface bactérienne avec les récepteurs Fc de la surface des phagocytes. La fixation de l'anticorps induit aussi l'activation du système du complément et la fixation des composants du complément à la surface bacté-

rienne. Ceux-ci peuvent interagir avec les récepteurs du complément (par exemple CR1) sur le phagocyte. Les récepteurs Fc et les récepteurs du complément entrent en synergie pour induire la phagocytose. En effet, les bactéries recouvertes d'anticorps de type IgG et de complément sont plus facilement ingérées que celles qui ne sont recouvertes que d'anticorps IgG. La fixation des récepteurs Fc et des récepteurs du complément envoie un signal au phagocyte pour augmenter l'activité phagocytaire, fusionner les lysosomes et les phagosomes et amplifier l'activité bactéricide.

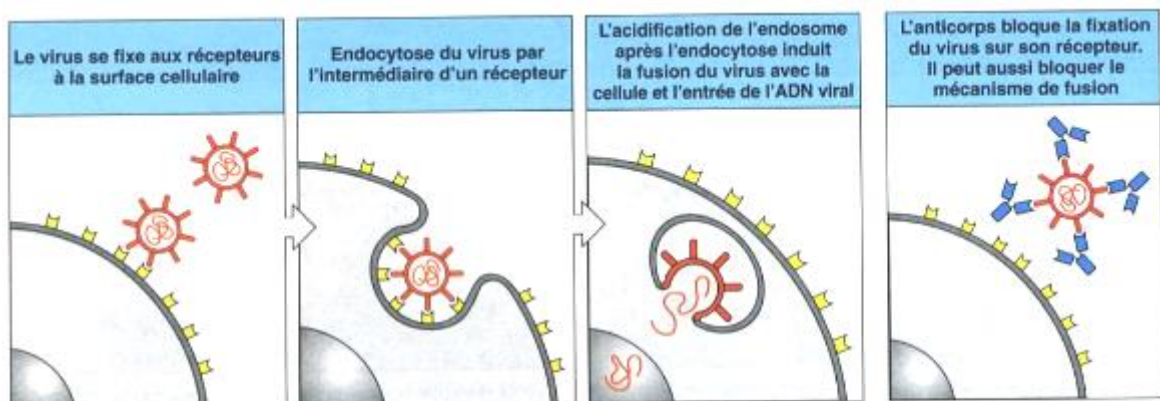


Figure 27

L'infection virale des cellules peut être bloquée par des anticorps neutralisants. La multiplication d'un virus dans une cellule nécessite que le virus ait introduit ses gènes dans la cellule. La première étape de cette entrée est généralement la fixation du virus à un récepteur de la surface cellulaire. L'entrée des virus enveloppés dans le cytoplasme, comme le montre la figure, nécessite la fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire. Pour certains virus, la

fusion a lieu à la surface de la cellule (non montré). Pour d'autres, la fusion ne peut se produire que dans l'environnement plus acide des endosomes, comme on le voit sur la figure. Les virus non enveloppés peuvent aussi se fixer à des récepteurs membranaires, ils entrent dans le cytoplasme en détruisant les endosomes. Les anticorps fixés à la surface virale neutralisent le virus, inhibant à la fois sa fixation à la cellule et dès lors son entrée dans la cellule.

e) Cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC)

Ce type de cytotoxicité est dû aux cellules K ou cellules "Killer".

Les cellules K sont des cellules cytotoxiques pourvues de récepteurs membranaires pour le fragment Fc des Ig.

Grâce à ses récepteurs pour le fragment Fc des Ig, la cellule K s'attache indirectement au micro-organisme recouvert d'Ac spécifiques en liant le fragment Fc de ces Ac. La cellule K ainsi activée libère des substances lytiques qui tuent le micro-organisme. L'Ac assure ainsi la spécificité de l'action lytique, qui elle, est exercée par la cellule K.

Ce mécanisme d'ADCC semble intervenir dans le contrôle de certaines infections virales. Les Ac impliqués sont de classe IgG, les cellules killer sont surtout des cellules NK (figure 28).

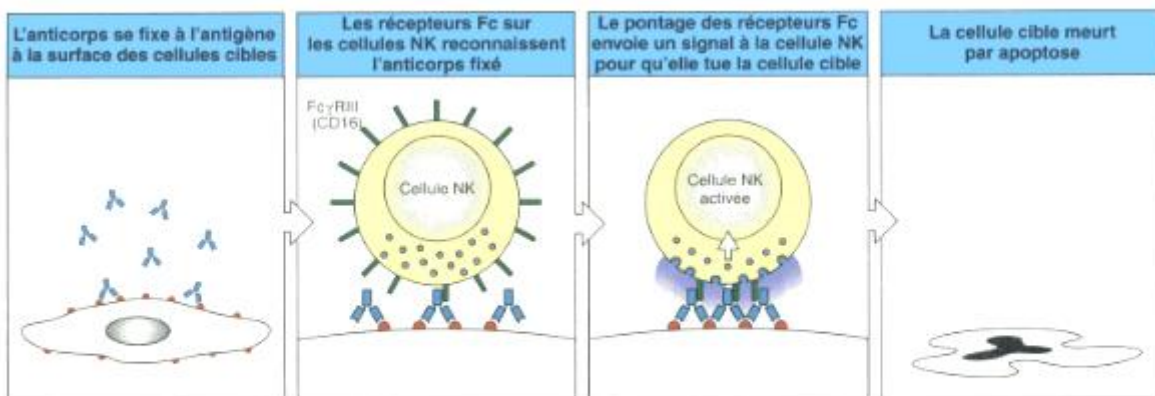


Figure 28

Les cellules cibles recouvertes d'anticorps peuvent être tuées par les cellules NK par le mécanisme de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). Les cellules NK (voir chapitre 2) sont des cellules lymphoïdes non-T non-B avec de grands granules qui

possèdent le récepteur Fc γ RIII (CD16) à leur surface. Lorsque ces cellules rencontrent une cellule recouverte d'anticorps de type IgG, elles tuent rapidement la cellule cible. L'importance de l'ADCC dans la défense de l'hôte ainsi que dans les lésions tissulaires est encore controversée.

Ce mécanisme joue un rôle très important dans le contrôle de nombreuses infections parasitaires. Les Ac impliqués peuvent être de classe IgG ou IgE. L'essentiel de l'activité Killer est dû aux macrophages et aux PNE.

f) Prévention de la fixation des micro-organismes sur les cellules épithéliales des muqueuses

En se fixant sur les micro-organismes pathogènes, les IgA sécrétoires empêchent leur fixation sur les cellules épithéliales des muqueuses (digestives, bronchiques, urogénitales, etc.) et par la même le démarrage du processus infectieux (figure 29).

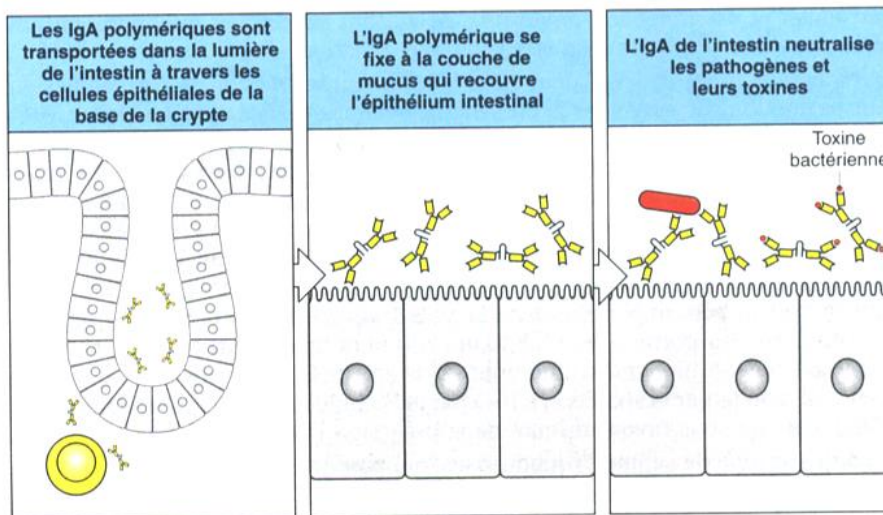


Figure 29 : rôle des IgA dans l'immunité des muqueuses

g) Expulsion des vers intestinaux par hypersensibilité immédiate (HSI ou type I de Gell et Coombs)

Dans les infections intestinales à nématodes ou à cestodes, l'expulsion des vers s'accompagne d'une hyperplasie mastocytaire de la muqueuse intestinale, d'une hypersécrétion de mucus et d'une forte réaction inflammatoire locale. Le rejet des parasites coïncide avec la dégranulation des mastocytes.

Les mastocytes expriment une forte densité de récepteurs de haute affinité pour le fragment Fc des IgE (Fcε-RI). La fixation des vers sur les Ac spécifiques de classe IgE, liés par leur fragment Fc sur la membrane des mastocytes intestinaux, active ces cellules.

L'activation des mastocytes se traduit, d'une part, par la libération immédiate des médiateurs stockés dans leurs granules intracytoplasmiques et, d'autre part, par la libération dans un deuxième temps de médiateurs néoformés dérivés des phospholipides membranaires. Ces médiateurs stockés et néosynthétisés sont responsables, directement et/ou par l'intermédiaire des cellules qu'ils recrutent, de la réaction inflammatoire locale et de l'hypersécrétion de mucus qui contribuent à l'expulsion des parasites.