

PREMIER COUR

GÉNÉRALITÉS SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

chargé de module: Mme Rouaiguia N

Immunologie

Immunité

Système Immunitaire

SI

ORGANES
IMMUNITAIRES

CELLULES
IMMUNITAIRES



UN PATROUILLEUR PERÇOIT LES CELLULES ANORMALES ET LES TUE.



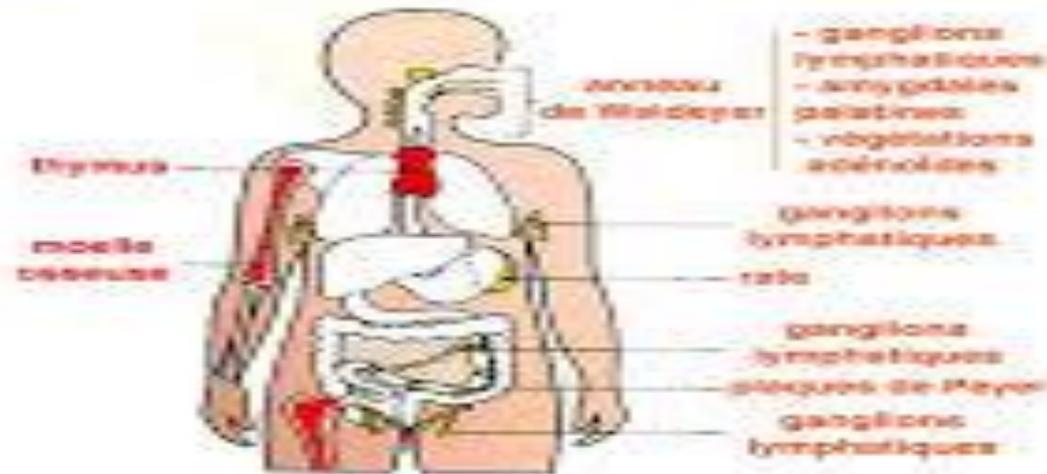
I-ORGANES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

- A- LES ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES (CENTRAUX)

LES ORGANES LYMPHOIDES

ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES

ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES



- B-LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (PERIPHERIQUES)

A- LES ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES (CENTRAUX)

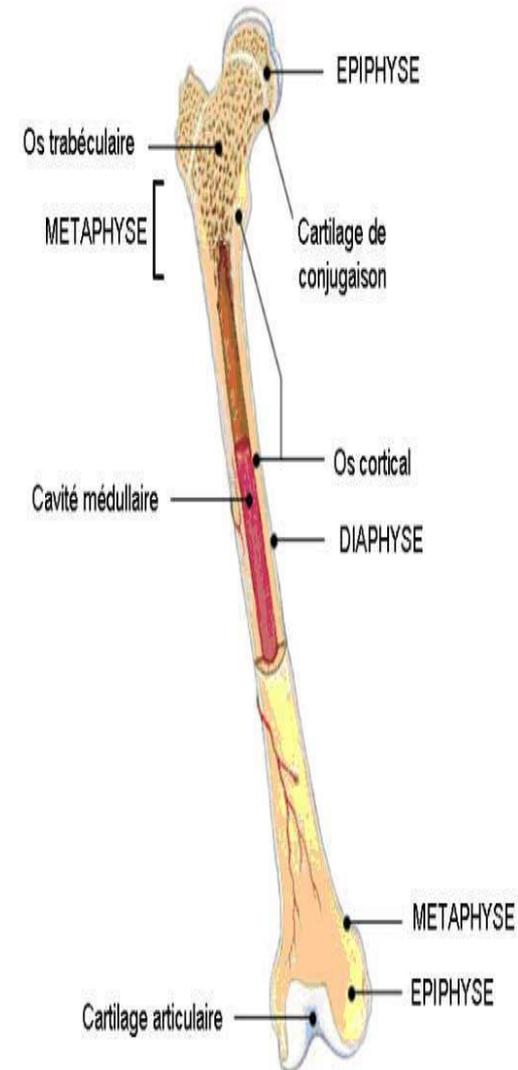
• A1- LA MOELLE OSSEUSE:

**MOELLE OSSEUSE ROUGE
MOR:**

- **NOMBREUX VAISSEAUX**
- **ERYTHROCYTES**
- **FONCTION IMMUNITAIRE**

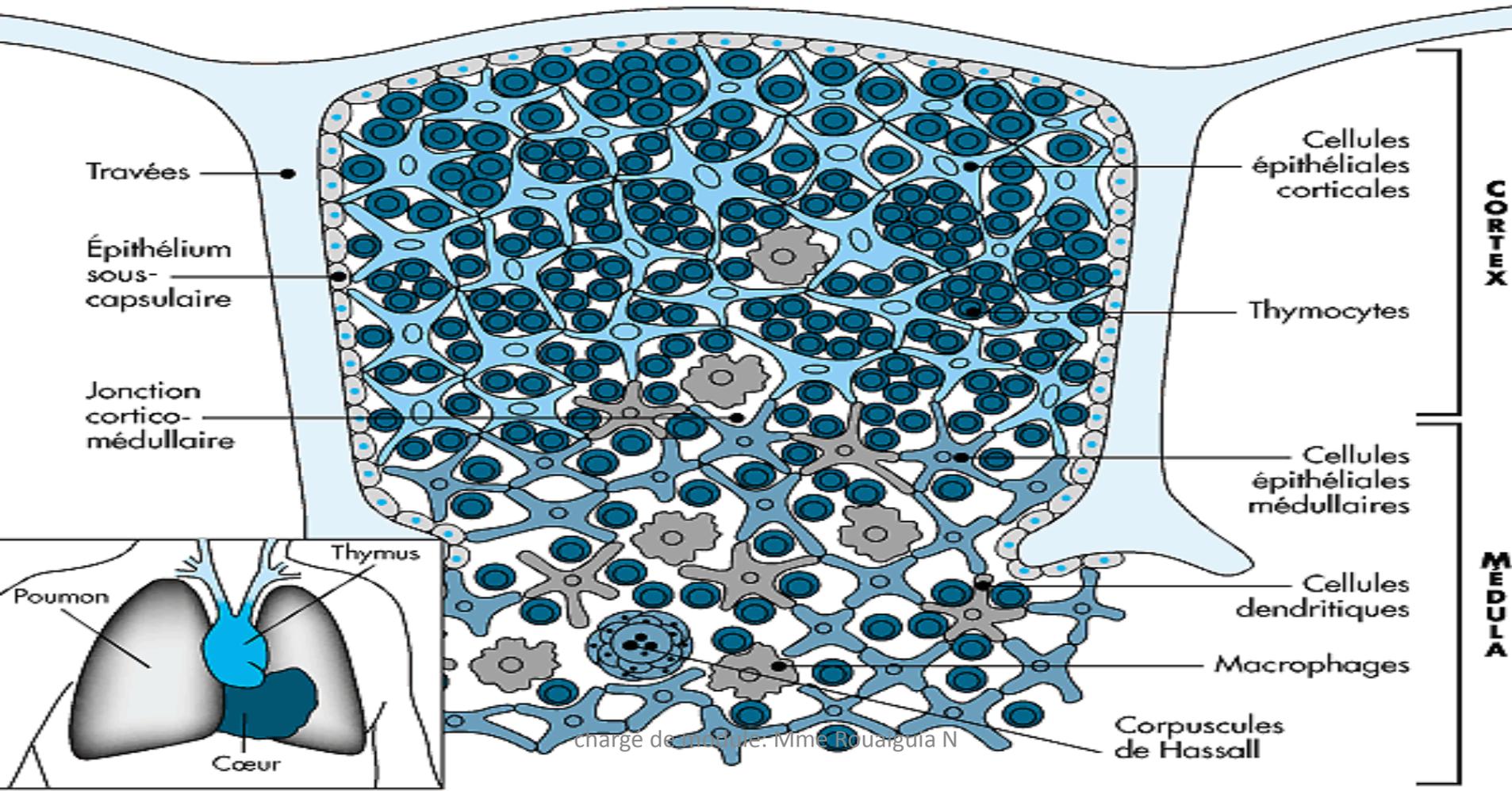
Moelle osseuse Jaune MOJ:

- **ADYPOCYTES**



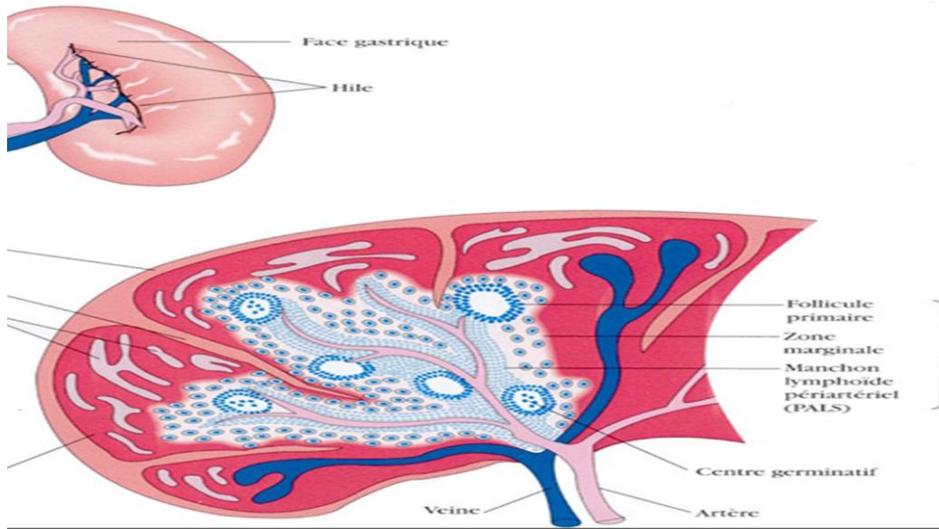
A- LES ORGANES LYMPHOÏDES PRIMAIRES (CENTRAUX)

• A2-LE THYMUS:



B-LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (PERIPHERIQUES)

• B1- LA RATE:



Elle participe à l'immuno-surveillance du sang

LA PULPE ROUGE:

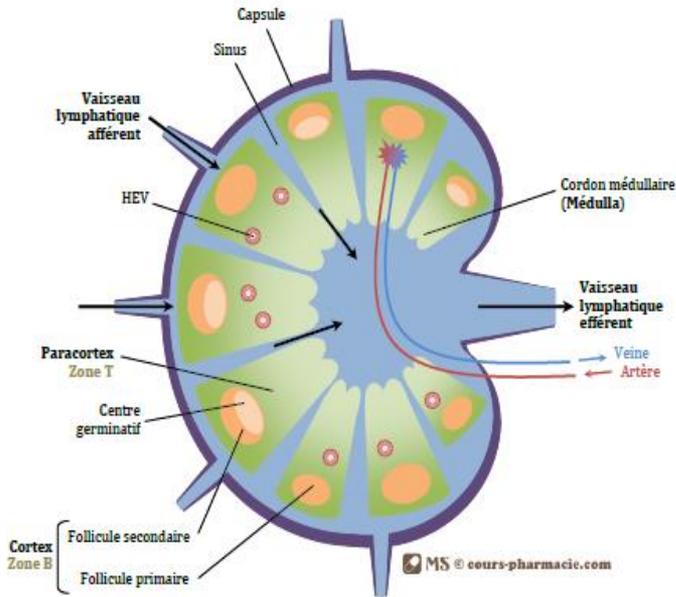
macrophage qui éliminent les cellules sanguine sénescence et des complexes immuns

LA PULPE BLANCHE

tissus lymphoïdes répartis en aires T et B on y trouve majoritairement les Lym B
(2/3)

B-LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (PERIPHERIQUES)

• B2- GANGLIONS LYMPHATIQUES:



**Organes creux encapsulés
(forme grains d'haricot)**

**Distribués dans tout
l'organisme le long des voies
lymphatiques**

**CORTEX: AIRE B: follicules qui sont des regroupement
des LymB+Macrophage+Lym T**

PARA-CORTEX: AIRE T: Lym T+C D

MEDULLA: quelques macrophages et des mastocytes

B-LES ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES (PERIPHERIQUES)

- **B3- TISSUS LYMPHOIDES ASSOCIES AUX MUQUEUSES:**

Le MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) est l'ensemble des tissus lymphoïdes non encapsulés dans des organes et associés aux muqueuses. Ce système permet la protection des muqueuses, qui sont des sites stratégiques pour l'entrée des pathogènes.

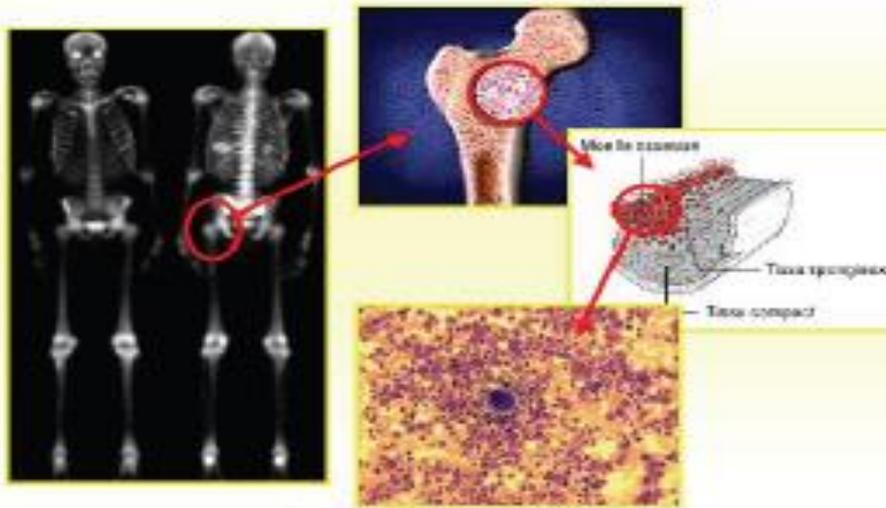
Les amygdales font parties du MALT, et on trouve aussi ce type de tissu dans les bronches BALT, les intestins GALT

II-LES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRES

II-1. L'hématopoïèse.

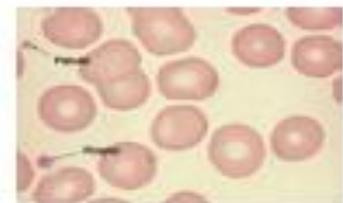
Toutes les cellules immunitaires dérivent des cellules souches hématopoïétiques (CSH) de la moelle osseuse.

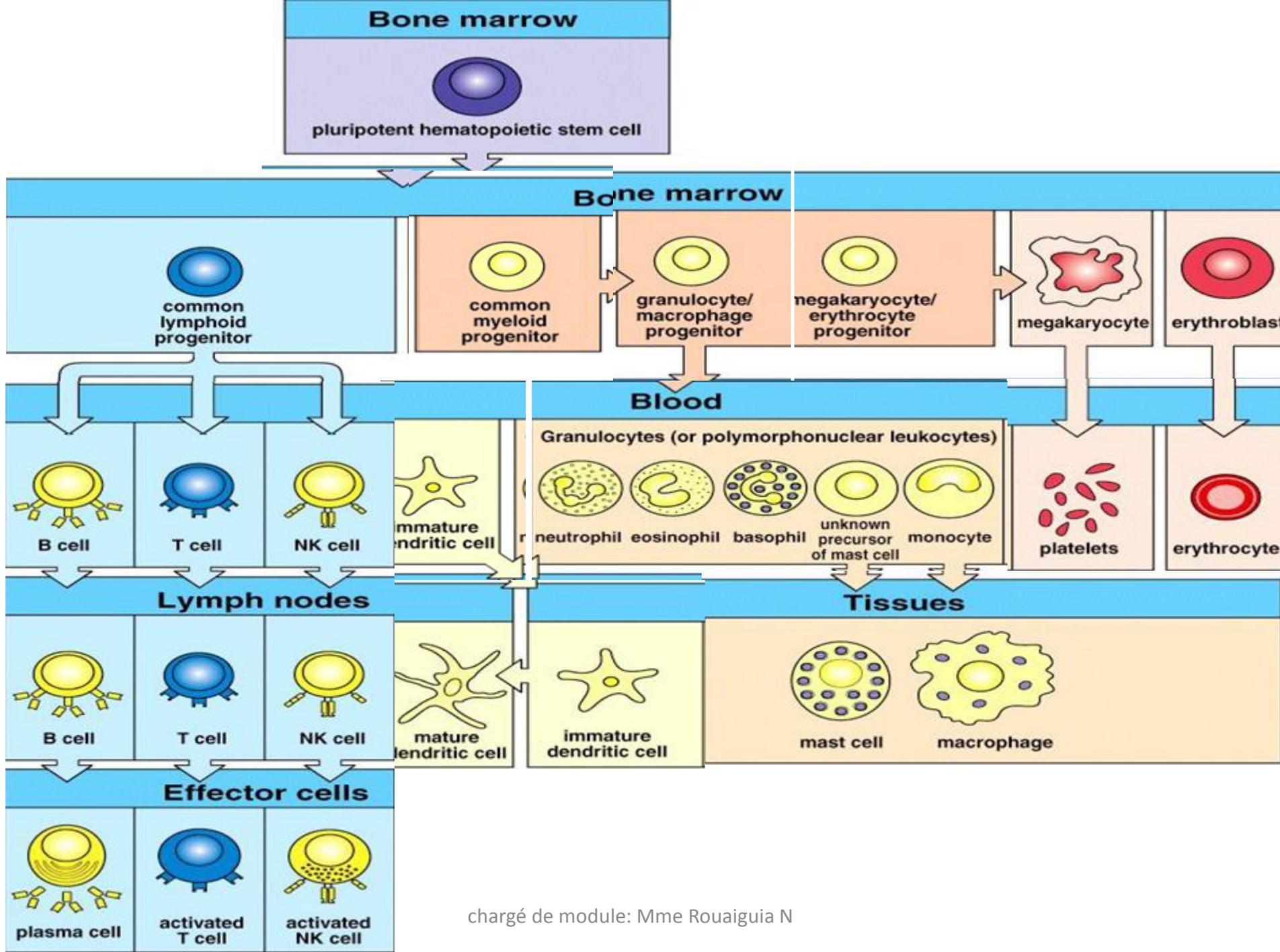
la moelle osseuse hématopoïétique



Les caractéristiques des CSH :

- auto-renouvellement
- pluripotentes.

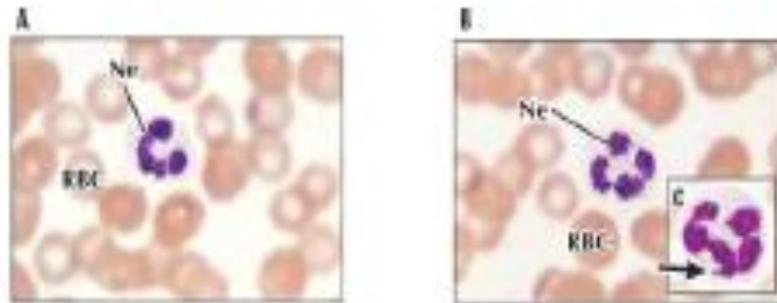




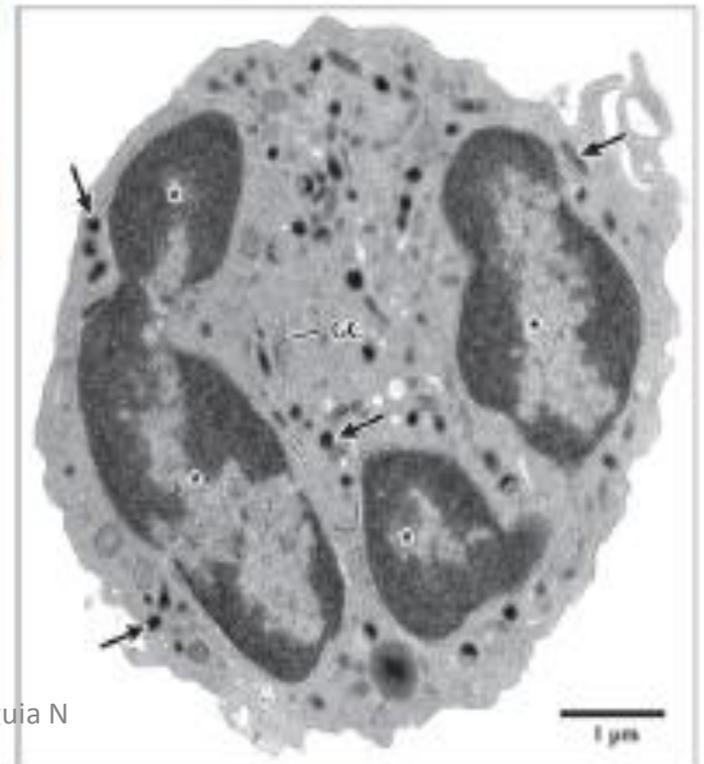
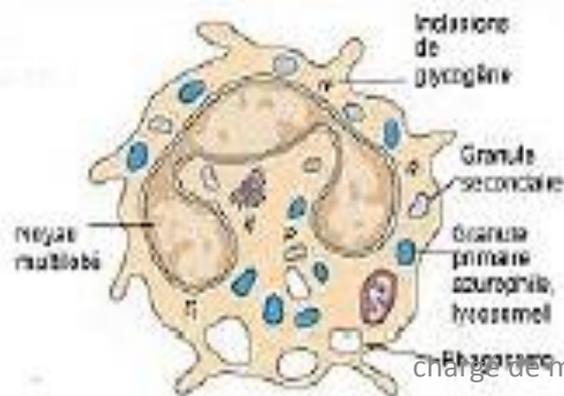
II-2. Les granulocytes : polymorphonucléaires (PMN)

LES NEUTROPHILES sont des cellules circulantes (60% des leucocytes). Leur noyau est polylobé et leur cytoplasme renferme des granules contenant des enzymes lytiques et des substances bactéricides. Ce sont des phagocytes, ils sont recrutés très rapidement dans les tissus et sont des marqueurs précoces de l'inflammation.

▼ Neutrophil.

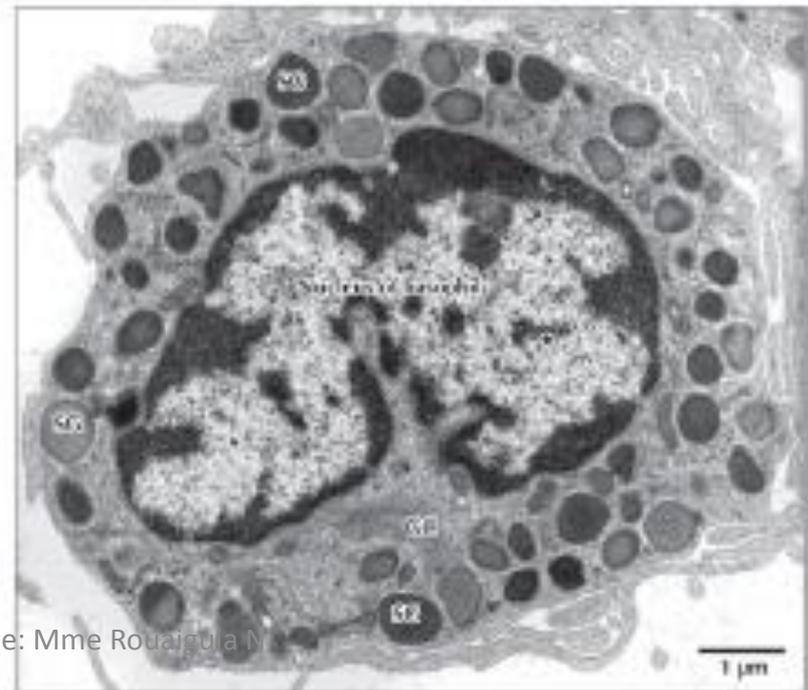
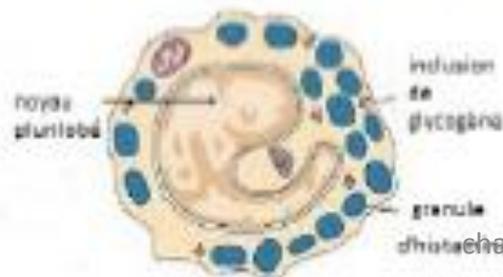
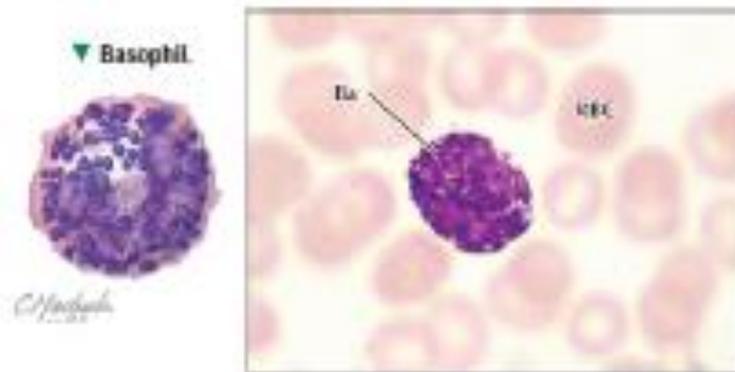


A. 100x of neutrophils in blood smear. The inset...



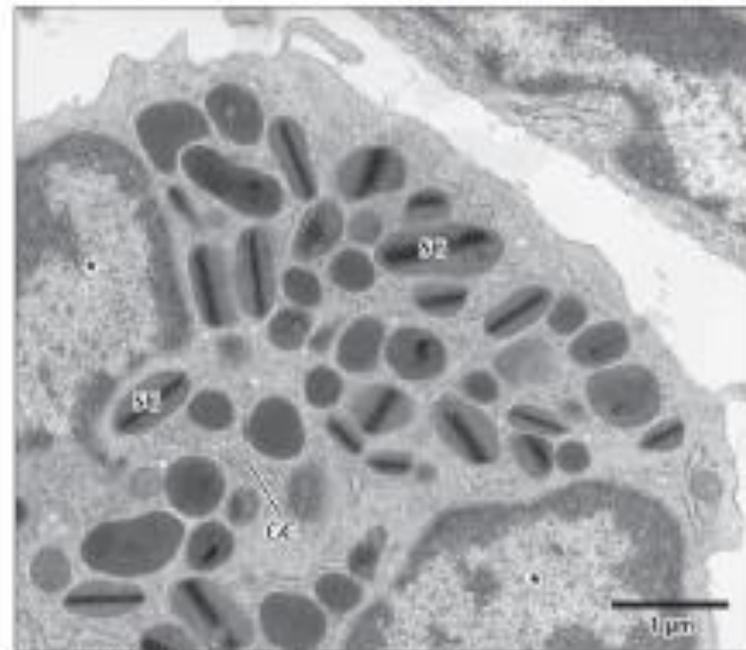
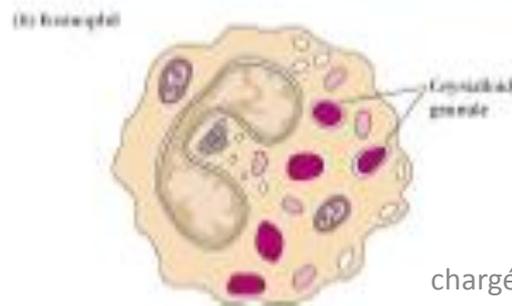
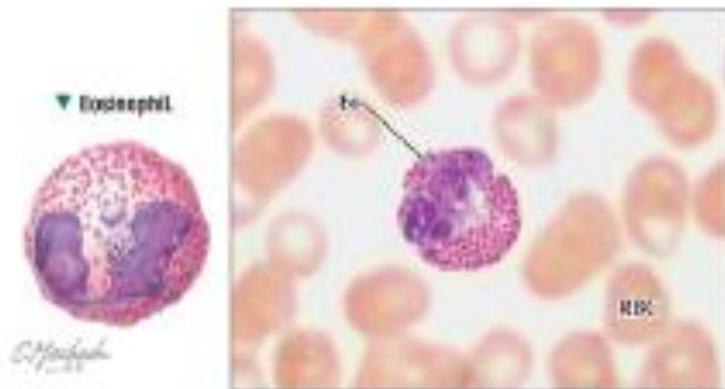
II-2. Les granulocytes : polymorphonucléaires (PMN)

LES BASOPHILES sont des cellules circulantes (<1% des leucocytes). Leurs granules contiennent de l'histamine et des substances toxiques envers les parasites. Comme les éosinophiles, ils jouent un rôle important au cours de la réponse allergique. *Les mastocytes résidents dans les tissus ont beaucoup de caractéristiques fonctionnelles en commun avec les basophiles.*



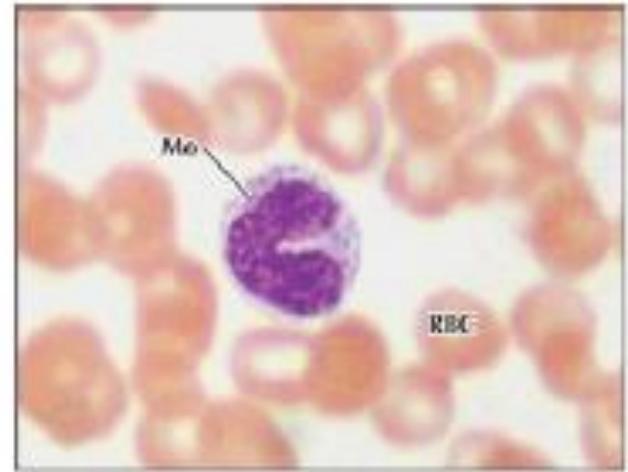
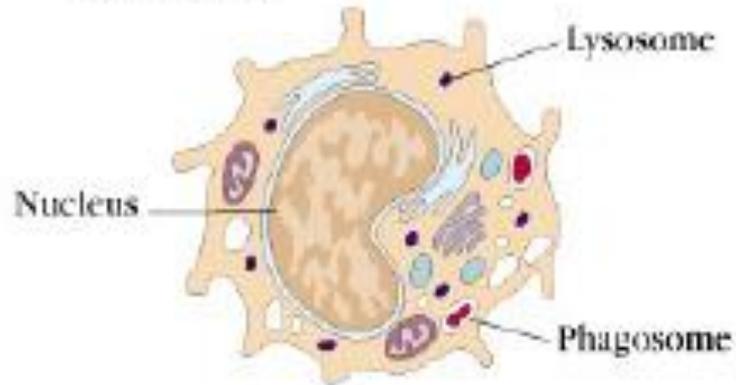
II-2. Les granulocytes : polymorphonucléaires (PMN)

LES ÉOSINOPHILES sont des cellules circulantes (1 à 3% des leucocytes). Leur noyau est bilobé et leur cytoplasme renferme des granules contenant des enzymes lytiques et des substances toxiques envers les parasites. Après activation, les éosinophiles sécrètent des médiateurs chimiques de l'inflammation. Ils jouent un rôle important dans l'allergie.

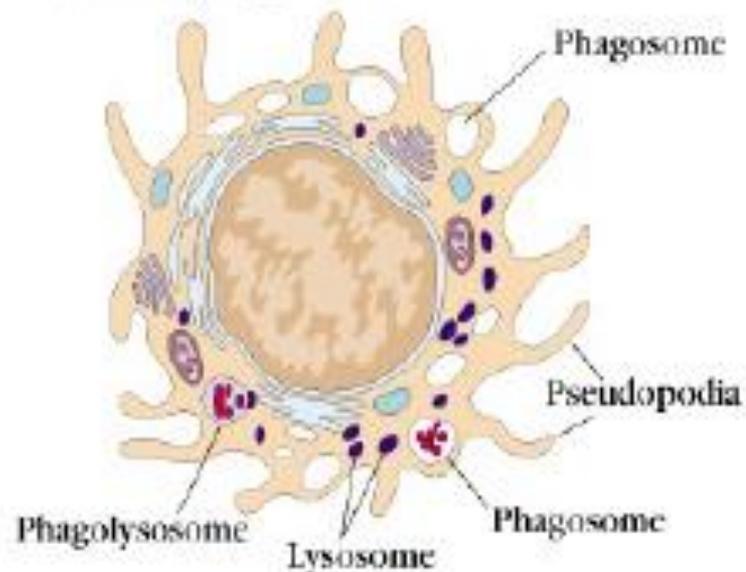


Les monocytes (circulants) et les macrophages (résidents)

(a) Monocyte



(b) Macrophage



Ce sont des PHAGOCYTES, cellules douées d'une forte capacité à internaliser et dégrader les pathogènes ou les antigènes particuliers.

CELLULES

LOCALISATION

MONOCYTES

SANG

MACROPHAGE

TISSUS

- Histocytes
- Macrophage alvéolaires
- Cellules mésangiales
- Astrocytes
- Cellules de kupffer
- Ostéoclastes

- Tissus conjonctifs lâches
- Poumons
- Reins
- Cerveau
- Foie
- Os

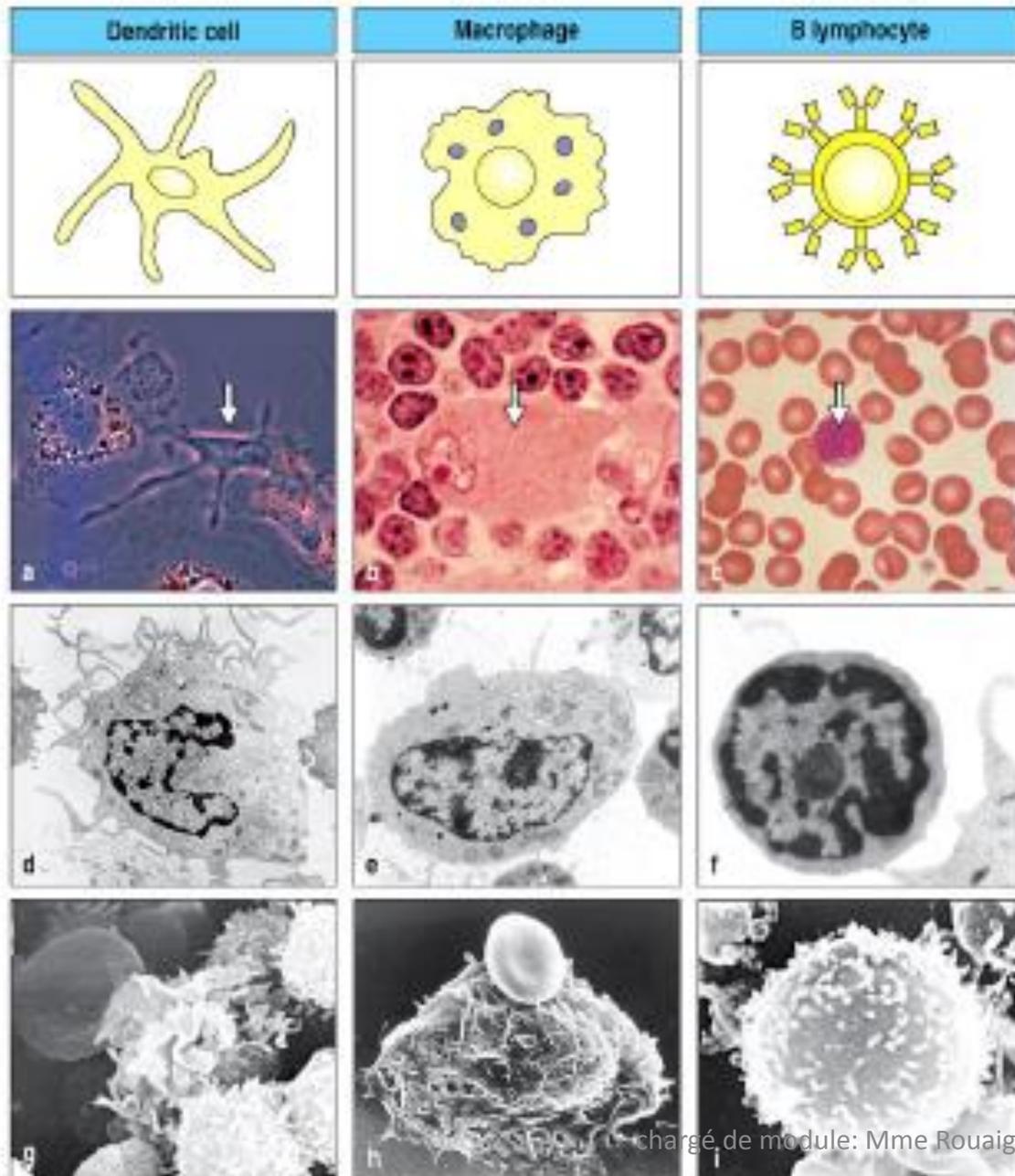
CELLULES DENDRITIQUES

TISSUS

- Cellules de langerhans
- CD Plasmocytoides
- CD des muqueuses

- Peau
- Tissus conjonctifs, organes lymphoïdes secondaires
- Muqueuse

II-3. Les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes



PHAGOCYTES MONONUCLÉÉS :

- Macrophages
- Cellules dendritiques

& les lymphocytes B

chargé de module: Mme Rouaiguia N

Les lymphocytes T : Ces cellules finissent leur maturation dans le thymus. Récepteur pour l'antigène (TCR)

Les lym T expriment le marqueur caractéristique CD3.

Selon ***les critères fonctionnels*** on distingue :

- * Les lymphocytes Th (helper ou T auxiliaires)
- * Les lymphocytes Tc (Cytotoxiques)
- * Les lymphocytes Tr (Régulateurs)

Selon ***l'expression des récepteurs caractéristiques***, on distingue :

- * Les lymphocytes TCD4+ (expriment le corécepteur CD4+)
- * Les lymphocytes TCD8+ (expriment le corécepteur CD8+)

Ils contrôlent la réponse immunitaire adaptative. Les lym T c expriment les CD8. Ils éliminent les cellules infectées ou cancéreuses (cytotoxicité).

Les lymphocytes B : Chaque lym B est caractérisé par l'expression d'un récepteur pour l'Ag (BCR).

Le BCR une immunoglobuline membranaire.

- Les lym B possèdent les marqueurs caractéristiques CD19, CD21, CD79a.
- Les lym B se différencient au cours de la réponse immunitaire adaptative humorale, en plasmocytes exprimant CD38 et CD138.
- Ce sont de vraies usines de ***production et de sécrétion d'anticorps*** à destination de l'ensemble de l'organisme.

Les cellules NK: «natural killer »
sont classées dans les cellules
de l'immunité innée.

Elles reconnaissent des cellules
tumorales ou infectées,
exprimant le CD 16 et par
contre n'expriment pas des
récepteurs pour l'Ag.

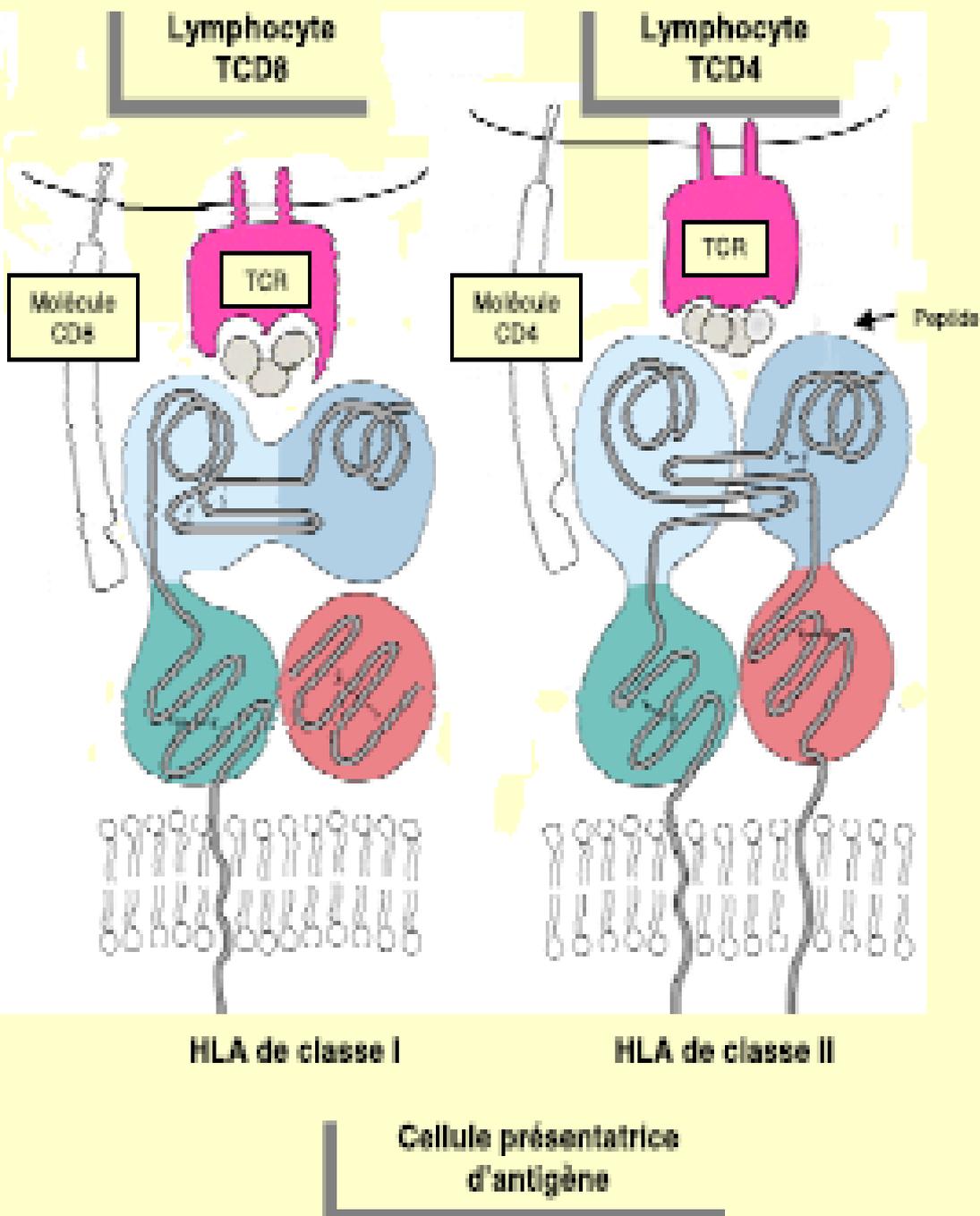
III-LES COMPLEXES MAJEURS D'HISTOCOMPATIBILITÉS CMH

Systeme implique dans les *réponses immunitaires adaptatives* (=HLA chez l'Homme pour Human Leukocyte Antigen, H-2 chez la souris).

Région du génome dont les gènes codent pour les molécules d'histocompatibilité qui sont présentent à *la surface de cellules présentatrices d'antigène CPA* et qui assurent la présentation des antigènes aux *lymphocytes T* afin de *les activer*.

III-1- LOCALISATION DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE

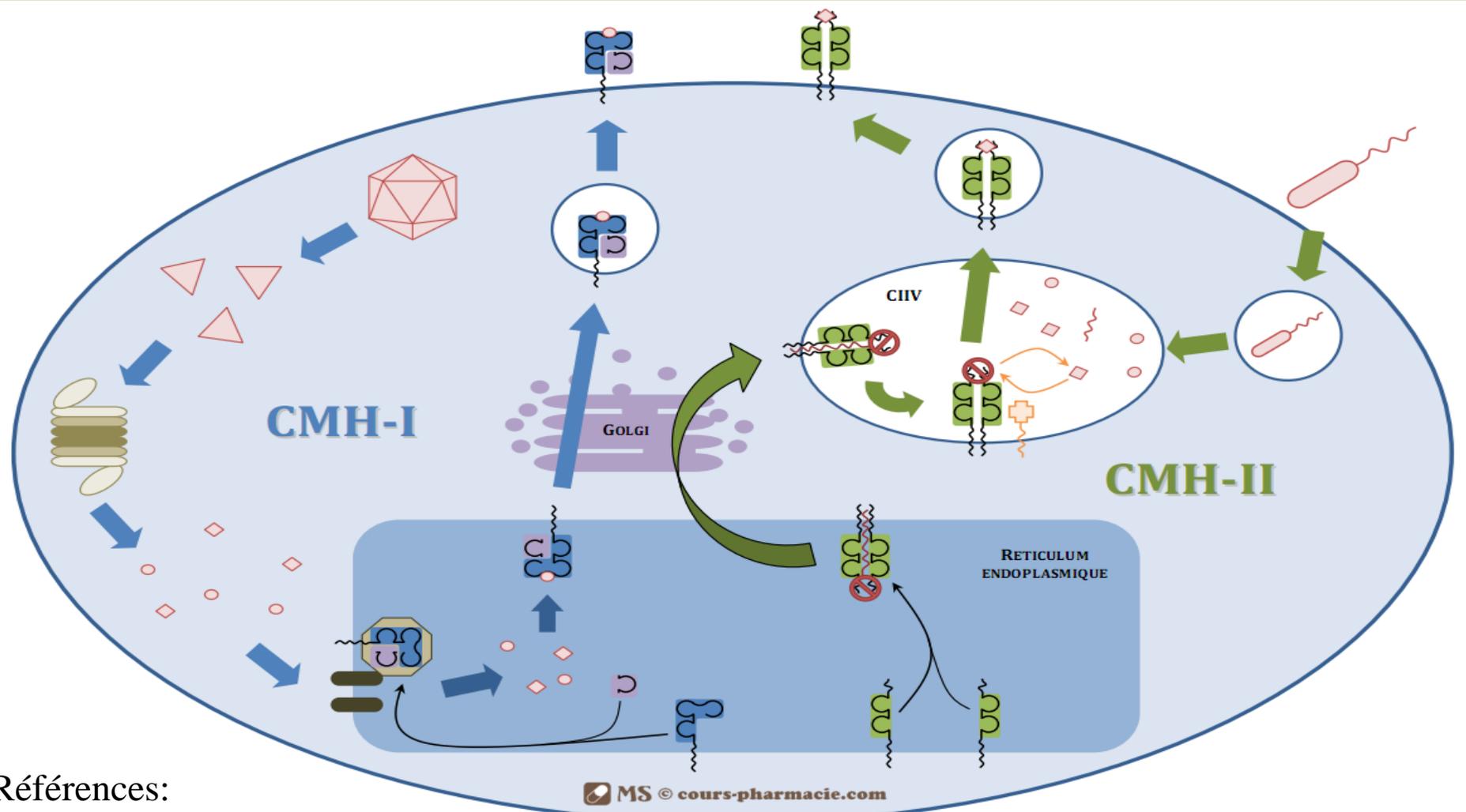
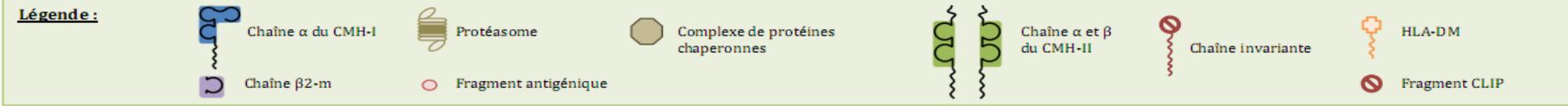
CMH I	CMH II
<p><i>toutes les cellules nucléées de l'organisme (ubiquitaires) à des taux variables (pas les globules rouges, ni la cornée)</i></p>	<p>les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et les cellules épithéliales du thymus</p>
<p>Ces cellules ont pour fonction de présenter les molécules d'Ag à une série de lymphocyte T, les LT-CD8 qui deviendront des LT cytotoxiques.</p>	<p>CPA les LT-CD4 qui deviendront des LT helpers (ou LT auxiliaire).</p>



- Les récepteurs **TCR**, tous identiques pour un même Lymphocyte T, sont **spécifiques** d'une molécule HLA combinée au peptide qu'elle présente

- Les **Lymphocytes T** sont activés par l'association d'un **peptide antigénique** et d'une molécule **HLA**

- Un grand nombre de TCR sont générés (**plus de 20 millions par individu**)
 → Capacité à se défendre contre une multitude de pathogènes



Références:

Abas A. K., Lichman A. H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (2013). 4^e édition Elsevier Masson, 290p.

Matthieu SIMON ,(janvier 2020) *Immunologie, l'immunité innée* [En Ligne] . <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/l'immunité-innée.html>

Deuxième cour

LES ANTIGÈNES

1-ANTIGÈNE

- 1-Définition: on appelle toute molécules naturelle ou synthétique capable d'induire une réponse immunitaire dans un organisme et de réagir spécifiquement avec les produits de cette réponse (BCR,Ac,TCR)
 - un antigène est une substance qq qui doit:
 1. induire une réponse immunitaire , on dit que l'antigène possède une propriété d'immunogénicité
 2. être reconnu par un Ac ou Lym T ou B;On dit que l'Ag possède une propriété d'antigénicité
- Ces substances sont principalement d'origine exogène.
- Deux propriétés essentiels distinctes qui se confondent parfois, définissent les antigènes:

- **-L'immunogénicité** qui est la capacité d'un antigène à stimuler le système immunitaire pour le développement d'une réponse immune efficace.
humorale / cellulaire T

- **-L'antigénicité** est la capacité d'un antigène à se combiner spécifiquement avec les effecteurs humoraux et/ou cellulaires (anticorps/ TCR) par complémentarité de structure.

1-ANTIGÈNE

⇒ Immunisation :

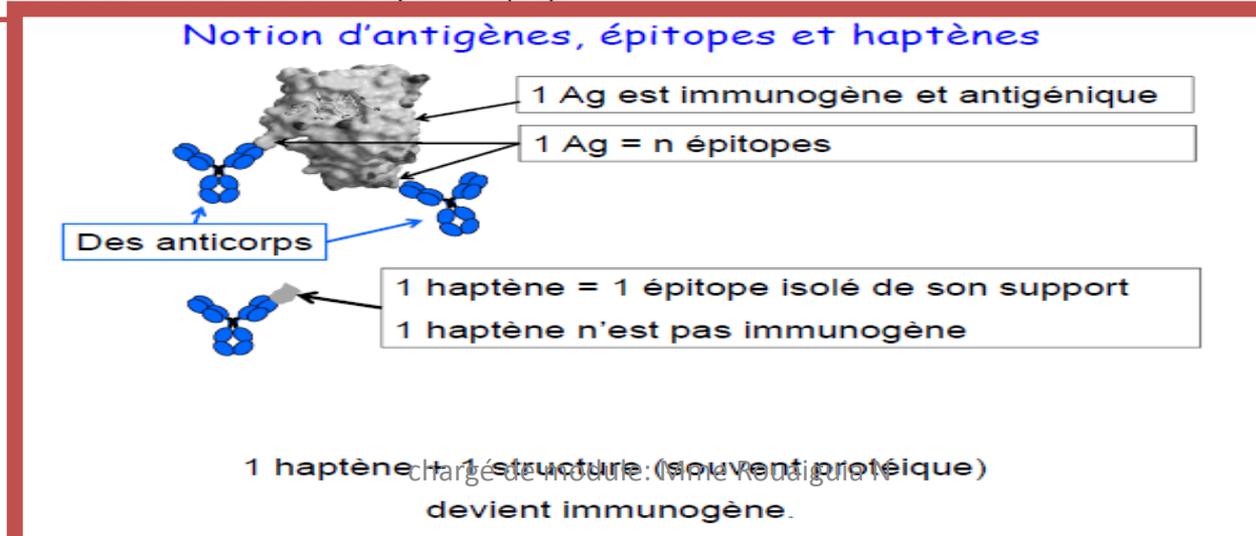
L'induction d'une réponse immunitaire par inoculation d'une substance immunogène dans un organisme vivant.

⇒ Déterminant antigénique ou épitope :

Dans un antigène, seuls certains sites particuliers sont responsables de la réactivité antigénique. Ces sites sont appelés épitope ou déterminant antigénique.

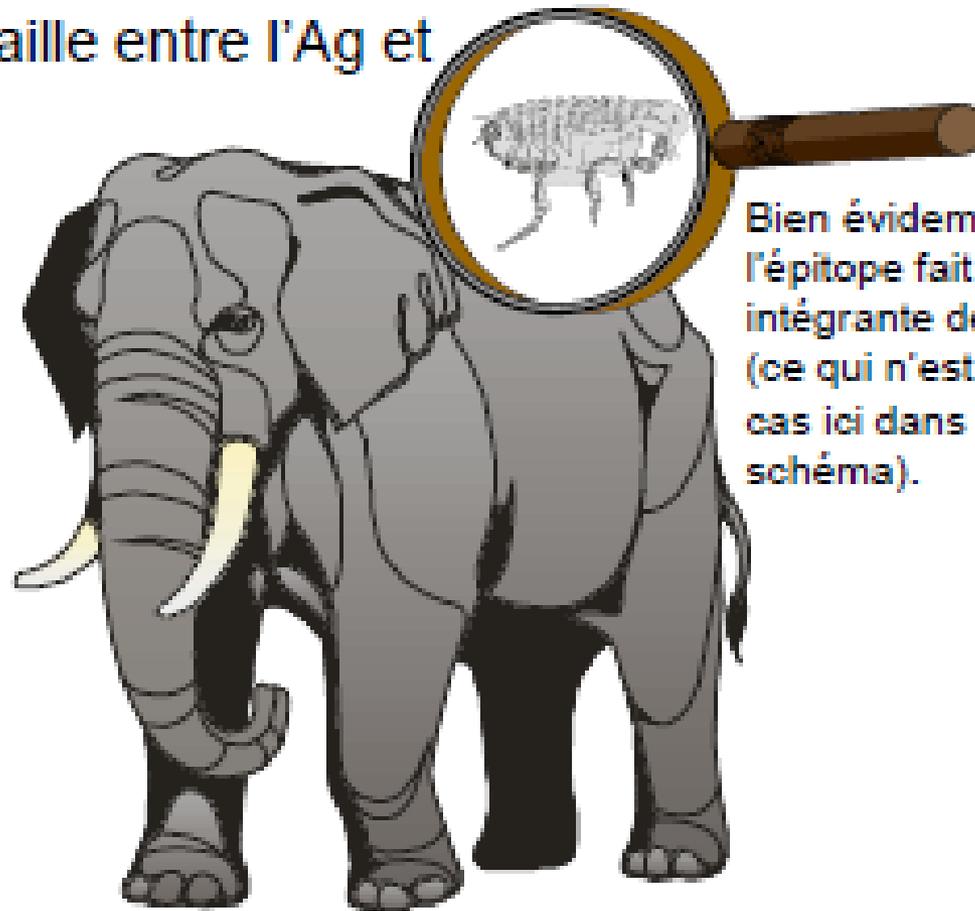
Un antigène possède en général plusieurs épitopes, le plus souvent différents.

Chaque épitope possède une structure tridimensionnelle complémentaire du site de liaison de la molécule d'anticorps (le site de reconnaissance ou paratope).



Que voit l'anticorps ?

Schéma pour illustrer le rapport de taille entre l'Ag et un épitope !



Bien évidemment l'épitope fait partie intégrante de l'Ag ! (ce qui n'est pas le cas ici dans ce schéma).

1-ANTIGÈNE

- Les molécules immunogènes sont toutes antigéniques mais l'inverse n'est pas vrai. Il existe des petites molécules appelées **haptènes** qui sont antigéniques mais sont dépourvues d'immunogénicité.

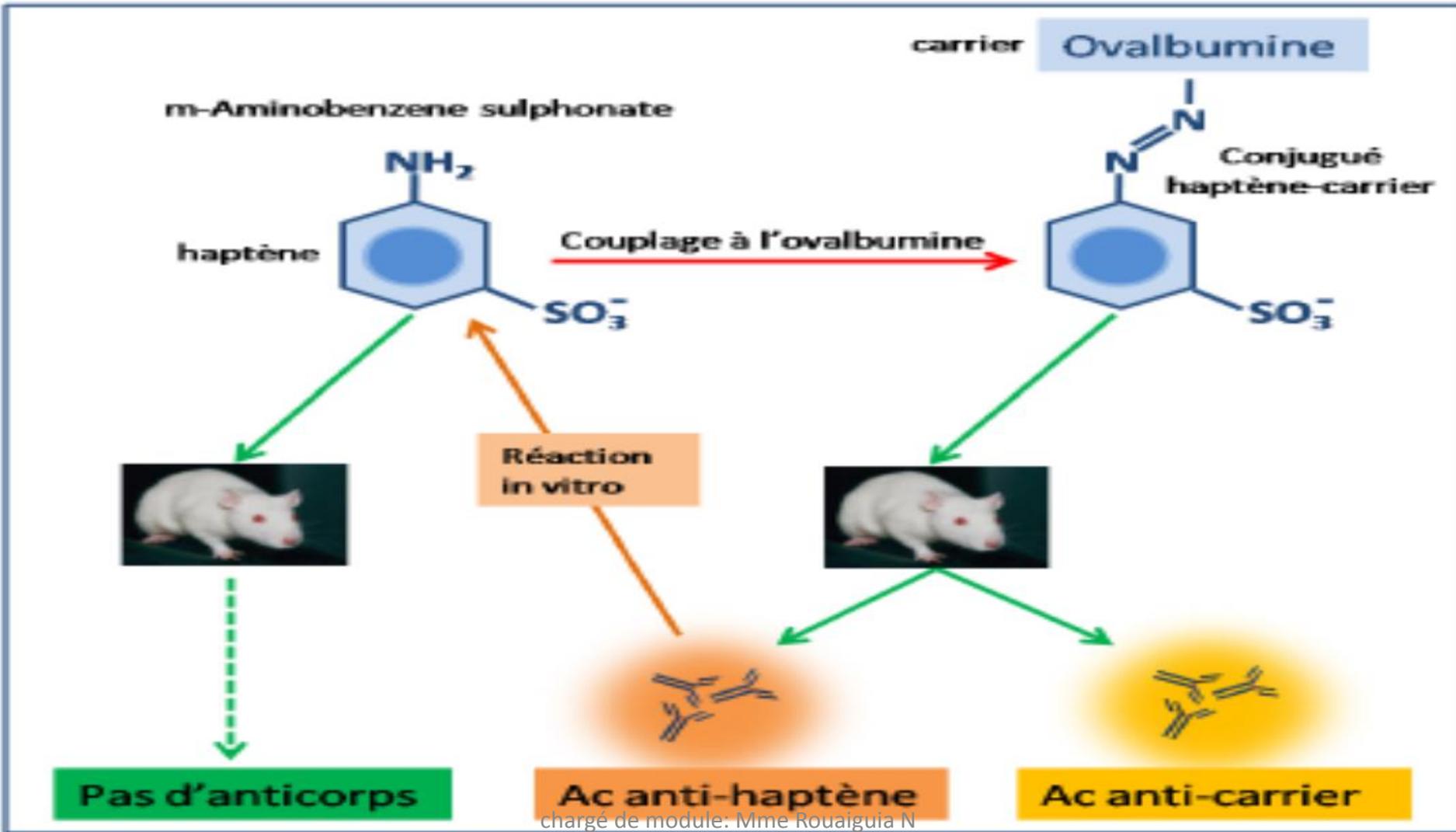
⇒ Haptène :

Substance chimique de faible poids moléculaire qui possède une réactivité antigénique mais qui n'est pas immunogène. C'est donc l'équivalent à un déterminant antigénique isolé. Il peut devenir immunogène si on le couple à une molécule porteuse de taille importante.

Donc, tous les immunogènes sont des antigènes, certains antigènes ne sont pas des immunogènes.

1-ANTIGÈNE

LES HAPTENES SONT ANTIGENIQUES MAIS PAS IMMUNOGENIQUES



2-Nature des antigènes

- **ANTIGÈNES PROTÉIQUES**
 - Le plus grand groupe
 - les plus antigéniques
- **ANTIGÈNES GLUCIDIQUES** : Surtout d'origine microbienne:
 - Dextranes (poly Glc)
 - Mannanes (poly Man)
 - Levanes (poly Frc)
- **ANTIGÈNES LIPIDIQUES**
 - Rarement antigéniques
 - En association avec d'autres types de molécules
- **ANTIGÈNES NUCLÉIQUES:**
 - Exceptionnellement antigéniques (auto-immunité)

3-CLASSIFICATION

A. Selon l'origine :



1. Les antigènes naturels :

- ◇ **Les auto-antigènes** : ils appartiennent à un individu donné. Ils sont capables d'induire la production d'anticorps au sein même de l'organisme dont ils sont issus ; ils sont appelés auto-anticorps et sont responsables des maladies auto-immunes.
- ◇ **Les allo-antigènes** : ce sont des antigènes qui caractérisent des groupes d'individus génétiquement différents au sein d'une même espèce (Exemple : allo-antigènes du système sanguin ABO).
- ◇ **Les xéno-antigènes ou hétéro-antigènes** : portés par des organismes d'une espèce différente.

2. Les antigènes artificiels : Ils sont obtenus après modification des antigènes naturels.

3-CLASSIFICATION

B. Selon la structure :



◇ Antigènes particulaires :

Ce sont les plus gros antigènes. Il s'agit des micro-organismes, des hématies, des particules de latex...etc.

◇ Antigènes solubles :

Ce sont des molécules. Il s'agit des protéines, des polysaccharides, des lipides...etc.

C. Selon la nature des réactions immunitaires produites :

En fonction de la nécessité ou non de l'aide des lymphocytes T pour la production d'anticorps on distingue :

1. Antigènes thymo-dépendants :

Impliquent la participation de lymphocytes T dans la production d'anticorps.

La réponse immunitaire humorale aux antigènes thymo-dépendants est de type IgG, de forte affinité et avec cellules mémoire.

2. Antigènes thymo-indépendants :

N'implique que la participation des lymphocytes B.

La réponse immunitaire humorale aux antigènes thymo-indépendants est de type IgM, de faible affinité et sans cellules mémoire.

4-Différents types d'antigènes

On peut distinguer les antigènes:

- 1-Selon qu'ils **soient ou non immunogènes**.
- 2-Selon **la réponse immunitaire** induite.
- 3-Selon leur **origine**.

4-1-Selon l'immunogénicité:

- Un antigène peut induire:
 1. Une réponse **protectrice** → **immunogène**.
 2. Une réponse **néfaste** de type allergique → **allergène**.
 3. Une réponse **négative** avec absence de réactivité → **tolérogène**.

a) Antigènes immunogènes:

a.1-Protéines hétérologues: d'origine infectieuse par exemple.

a.2-Protéines allogéniques: protéines d'histocompatibilité (leucocytes, tissus) molécules des groupes sanguins (hématies)

- **b) Antigènes non immunogènes :**
 - b.1-Substances du soi
 - b.2-Substances syngéniques (jumeaux homozygotes): par identité structurale.
 - b.3-Haptènes: il s'agit de substances de très faible PM, de structure chimique très simple .
- Un haptène fixé spontanément ou artificiellement sur une protéine libre ou sur une protéine cellulaire agit comme un nouvel épitope et induit une réponse immune en anticorps.
- Ces protéines fixant un haptène et le transformant en un épitope capable d'activer des lymphocytes sont appelés protéines porteuses ou «carriers».

4-2-Selon la réponse immunitaire induite:

- Il existe des relations très étroites entre la structure des Ag et la nature des réponses qu'elles induisent.

3-2a-Réponse T dépendante:

- Elle résulte d'une reconnaissance à la fois par les lymphocytes T et les lymphocytes B: on parle d'Ag Thymo-dépendants ou **T dépendants**.
- Les Ag T dépendants représentent la majorité des Ag auxquels peut se trouver confronté le système immunitaire: protéines hétérologues, allo-antigènes de transplantation.

4-2-Selon la réponse immunitaire induite:

- **2b-Réponse T indépendante:** Due à des Ag dits Ag thymo-indépendants (**ou T indépendants**) capables d'induire une réponse Ac indépendante des lymphocytes T. On distingue:
 - Les Ag T indépendants de type I: ce sont de puissants activateurs de lymphocytes B (mitogènes) entraînant l'activation polyclonale de ceux-ci à forte dose.
Ex: LPS bactériens
 - Les Ag T indépendants de type II: ce sont des polymères constitués de déterminants antigéniques répétitifs dépourvus d'activité mitogène pour les cellules B. Ex: polysaccharides solubles (PSS III du pneumocoque)

4-3-Selon l'origine:

- On distingue 4 types d'Ag:
 - Les **antigènes hétérologues** (xéno-antigènes)
==provenant d' espèces différentes.
 - Les **antigènes syngéniques** (iso-antigènes)
portés par tous les individus d'une même espèce.
 - Les **allo-Ag** portés par un groupe d'individus
au sein d'une même espèce.
 - Les **auto-Ag** qui sont des constituants du soi.

5-Conditions de l'immunogénicité

- Facteurs liés à l'antigène:
 - La xénogénie (éloignement phylogénique)
 - Nature (biochimique)
 - Taille (inversement proportionnelle)
 - Dose (ni trop faible, ni trop forte)
 - Mode d'administration (immunogène sauf orale)
 - Association à un adjuvant =>augmentation de l'immunogénicité
 - Répétition des stimulations antigénique (rappels)

5-Conditions de l'immunogénicité

- Facteurs liés à l'hôte:
 - Facteurs génétiques:
 - Bon répondeurs
 - mauvais répondeurs
 - Immunodéficiência
 - Age
 - Maladies
 - Traitements

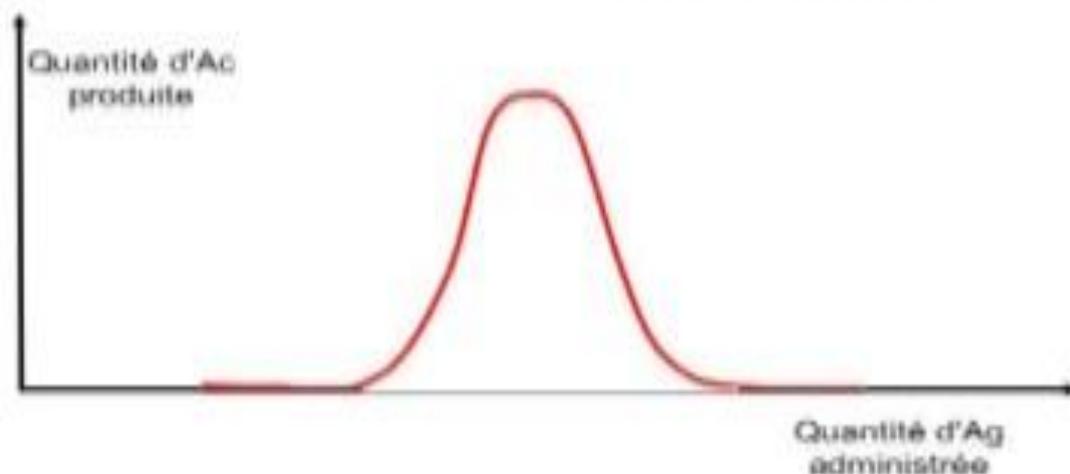
1. Rôle de **LA VOIE D'INOCULATION** dans l'immunogénicité

En général (mais il y a toujours des exceptions)

1. Sur la peau : +/-
2. **SOUS LA PEAU (SC)** : +++++
3. **Dans le muscle (IM)** : ++++
4. En IV : ++
5. Per OS : +/- (sauf si virus vivant à tropisme digestif)

La meilleure: c'est celle qui **FAVORISE** la **RENCONTRE** entre antigène et CPA

2. Réponse Immune en fonction de **LA DOSE D'ANTIGÈNE** administré



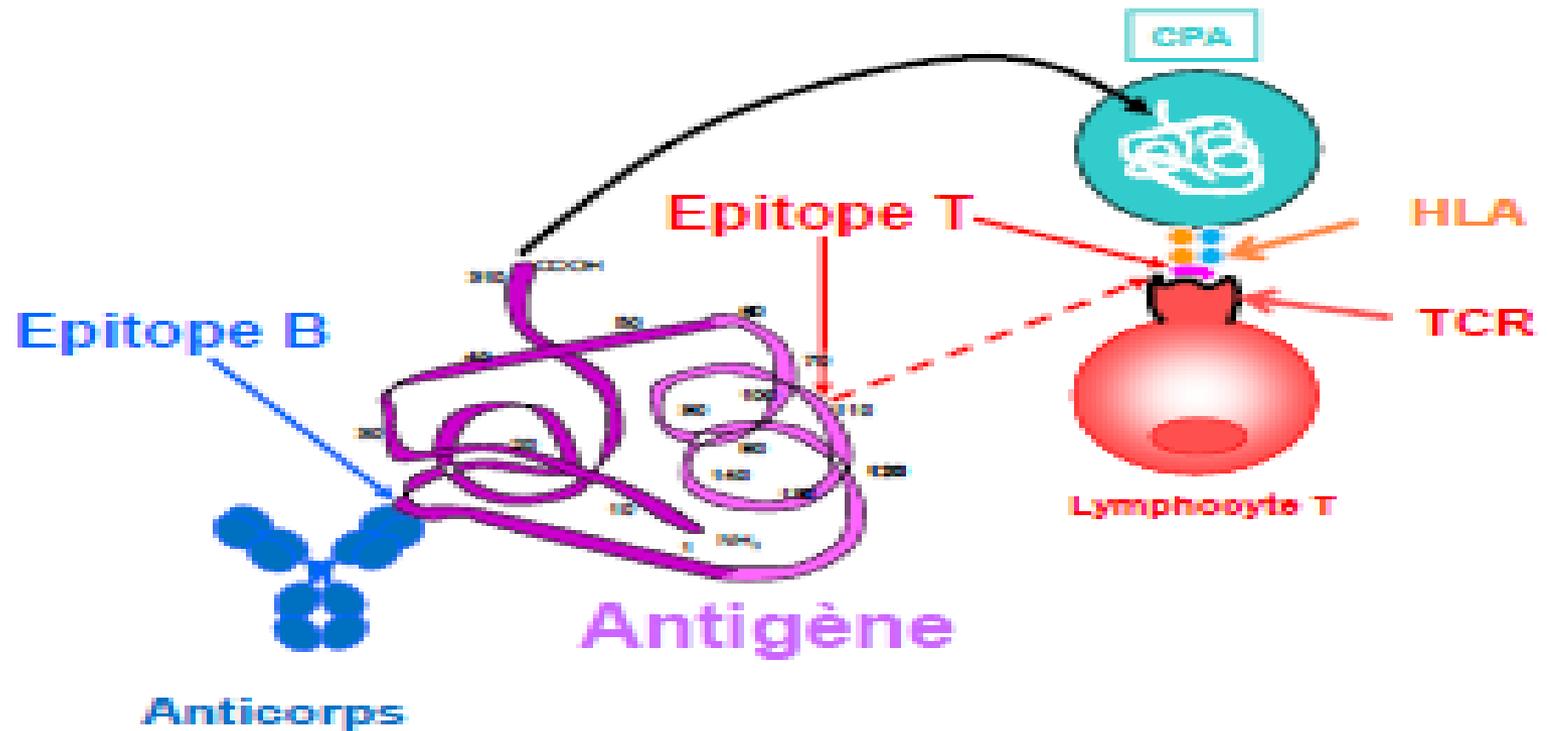
6 BASES MOLECULAIRES DE L'ANTIGENICITE :

* L'immunogène doit avoir une taille minimale, présenter une certaine complexité moléculaire, posséder plusieurs déterminants dont la taille est d'environ 8 à 20 acides aminés et qui doivent être accessibles.

* Un antigène possède un certain nombre de déterminants antigéniques sur lesquels repose la spécificité.

* Plus la molécule est grande et complexe, plus les épitopes sont nombreux et différents.

Des épitopes T et des épitopes B



Certains épitopes sont reconnus directement par l'anticorps ou par le BCR, d'autres sont reconnus par le TCR après présentation d'un peptide en association avec le CMH par une cellule présentatrice de l'antigène (CPA).

Antigène & superantigène

	Ag	SuperAg
% de T répondeurs avant stimulation	1/10 ⁵	1 à 10%
% de T répondeurs après stimulation	X 100 ou plus	Augmenté ou diminué suivant les cas et le moment
Restriction au MHC	oui	non
"Apprêtement" requis	oui	non

La stimulation par un antigène active un petit nombre de lymphocytes qui produisent une petite quantité de cytokines

La stimulation par un superantigène stimule un très grand nombre de lymphocytes qui produisent une énorme quantité de cytokines. Elles peuvent mettre en péril la vie du patient

Ils sont produits par certaines bactéries mycoplasmes ou virus

Notion de Super Ag

- Fausse appellation
- Un antigène dont un épitope interagit avec le TCR d'un lymphocyte T peut déclencher son activation et la production de cytokines.
- Un super antigène se lie au lymphocyte T quel qu'il soit sans être reconnu par le TCR et l'active.
- L'antigène va ainsi stimuler environ 1/10⁴ ou 7 lymphocytes avec une production faible de cytokines
- Un super antigène va stimuler au mois 1000 lymphocytes de plus avec une production massive de cytokines
- Les cytokines libérées en grande quantité vont mettre en danger la vie du patient.
- certaines bactéries, mycoplasmes, virus produisent des super antigènes ...

* La reconnaissance d'un antigène par un anticorps ou un récepteur pour l'antigène (BCR, TCR) est caractérisée par " **la spécificité** ", néanmoins, il existe des réactions dites croisées au cours desquelles ;

- Un anticorps reconnaît deux ou plusieurs antigènes différents (antigènes différents mais exprimant un épitope commun).
- Un anticorps reconnaît deux ou plusieurs épitopes différents mais de structure très voisine.
- Un épitope peut être reconnu par deux ou quelques anticorps différents.

Devenir des antigènes

- **Neutralisation**
- **Élimination**
- **Présentation
au système Immunitaire**

Références:

- Abas A. K., Lichman A. H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (2013). 4e édition Elsevier Masson, 290p.
- BOUAB, H. «Les cours d'immunologie», *les antigènes*, 2019, p, 1-2.

TROISIEME COURS LES ANTICOPRS

chargé de module: Mme Rouaiguia N

I. INTRODUCTION :

- La reconnaissance de l'Ag est assurée par des molécules spécifiques :
 - **Membranaires**, Situées à la surface des lymphocytes T et B. Le récepteur des lymphocytes T est appelé **TCR(T cell receptor)**, celui des lymphocytes B est appelé **BCR (B cell receptor)**.
 - **Solubles = les immunoglobulines.**

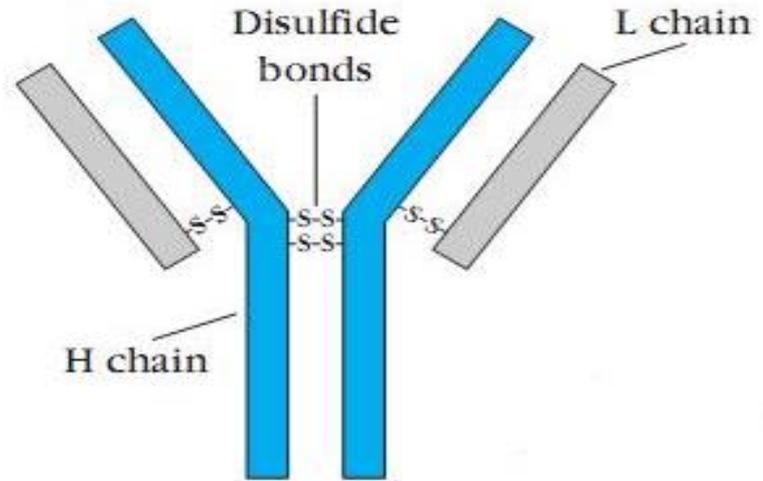
- Les **immunoglobulines** constituent une famille de protéines globulaires (globulines) largement représentées dans le sérum et liquides biologiques des vertébrés.
- Elles sont également présentes à la surface des **lymphocytes B** dont elles constituent les récepteurs spécifiques pour l'Ag (**BCR**).
- Elles sont produites par les Lymphocytes B et les plasmocytes qui en dérivent après stimulation antigénique. Ce sont les effecteurs de l'immunité spécifique humorale (= les anticorps).
- On emploie le terme **d'immunoglobuline** quand on s'intéresse à la **structure** et le terme **d'anticorps** quand on s'intéresse à la **fonction**.

II. CLASSIFICATION DES IMMUNOGLOBULINES

- Plus de 10^8 les variétés d'anticorps pouvant être synthétisées en réponse aux nombreuses stimulations antigéniques que subi chaque individu.
- Classée selon la nomenclature internationale reconnue par l'OMS en **5 classes** grâce aux différentes méthodes d'exploration des protéines plasmatiques :
- **IgG, IgA, IgM, IgD et IgE**

III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

• A. Structure de base :



Elucidation de la structure des Ig, grâce aux travaux de Porter et Edelman entre 1959 et 1969

les Ig possèdent en commun, **une structure de base symétrique en "Y" et pluricaténaire comprenant 4 chaînes polypeptidiques :**

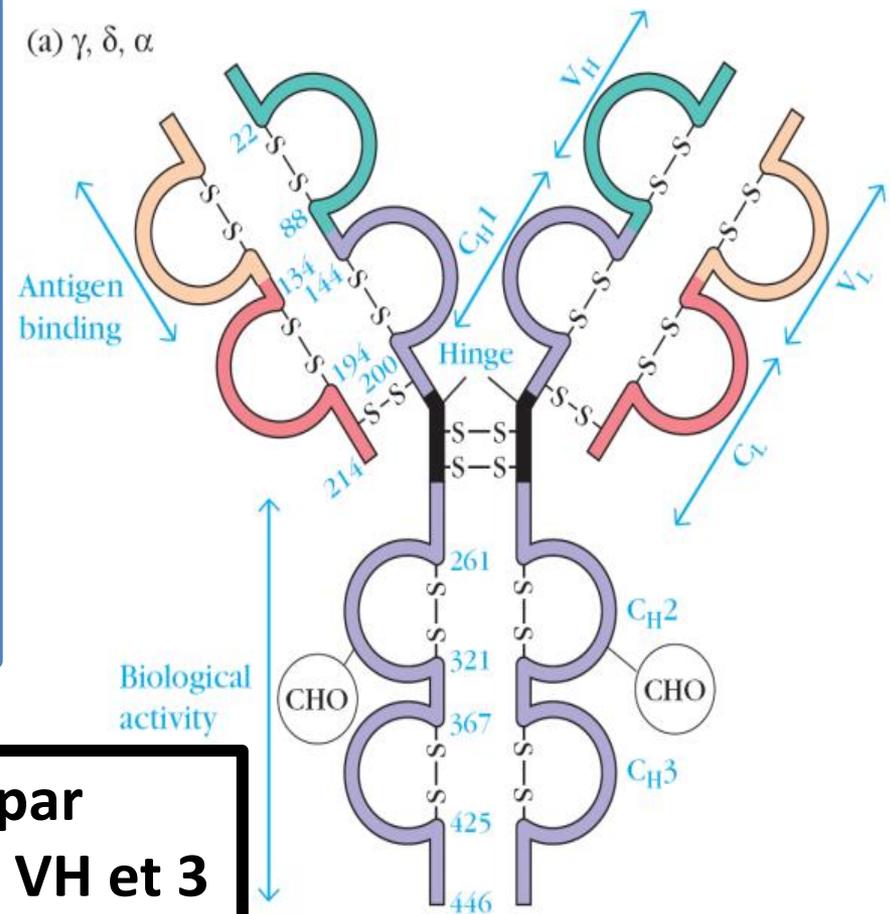
➤ **Deux chaînes légères identiques "L"** (Light) de PM = 23.500 Da et qui peuvent être de deux types : **Kappa (κ)** ou **lambda (λ)**

➤ **Deux chaînes lourdes identiques "H"** (Heavy) de PM compris entre 50.000 et 80.000 Da et qui peuvent être : **gamma (γ)**, **alpha (α)**, **mu (μ)**, **delta (δ)** ou **epsilon (ϵ)**.

Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures et par des liaisons non covalentes.

- Les chaînes lourdes et légères contiennent des ponts disulfures, chaque pont permettant la formation d'une boucle peptidique qui représente la partie centrale d'une région fonctionnelle d'environ 100 aa appelée **DOMAINE**.

(a) γ, δ, α



Les Ig comportent 4 ou 5 domaines par chaîne H (un domaine variable ou V_H et 3 ou 4 domaines constants ou C_H) et deux domaines par chaîne L (un V_L et un C_L)

Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire appelée : région charnière (Hinge region), cette région constitue la cible des enzymes protéolytiques et permet à la molécule d'Ig une certaine flexibilité.

III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

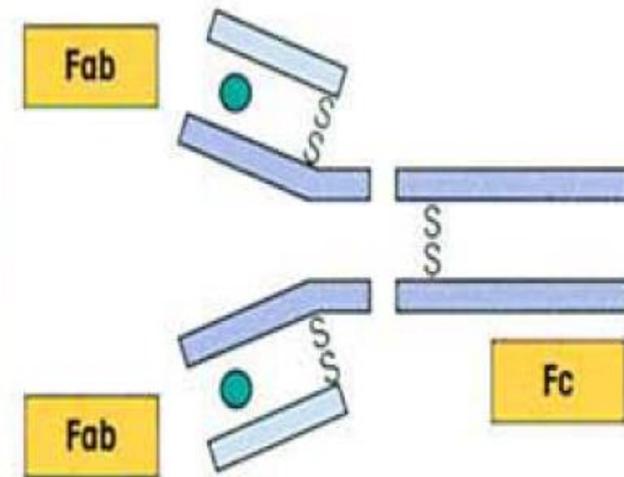
- **B. Fragmentation des immunoglobulines:**
- L'utilisation des enzymes protéolytiques (papaine, pepsine) a permis à **PORTER** et **NISONOFF** de mener les premières études structurales sur l'IgG de lapin.

Action de la papaïne (PORTER) :

- La papaïne coupe la molécule d'IgG au niveau de la région charnière en trois fragments :

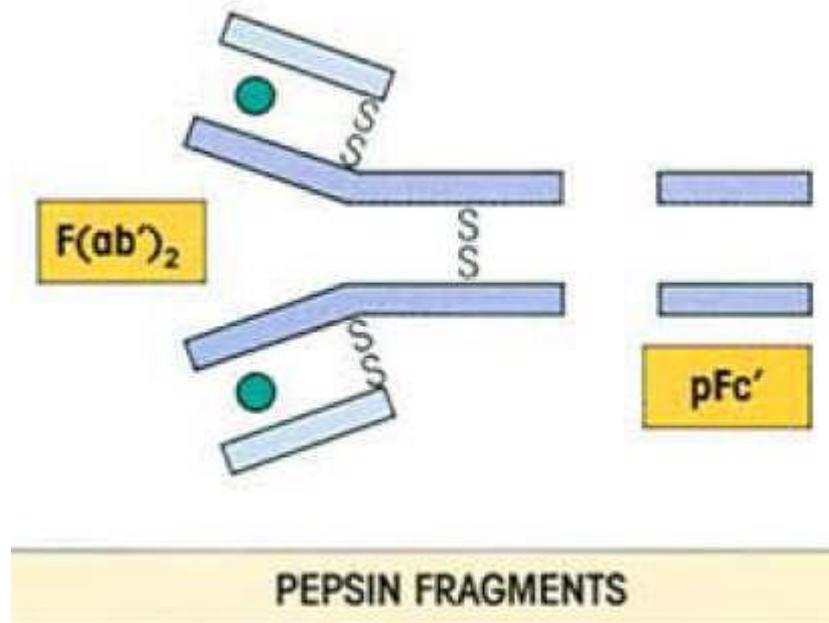
□ Deux fragments **Fab** « **Fragment antigen binding** » identiques, correspondant à la moitié N terminale d'une chaîne lourde et à la totalité d'une chaîne légère.

□ Un fragment **Fc** « **Fragment cristallisable** » (parce qu'il cristallise à froid) qui correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes des chaînes lourdes et qui porte la plupart des glucides et les structures-responsables des propriétés biologiques spécifiques de chaque classe d'Ig.



PAPAIN FRAGMENTS

Action de la pepsine (NISONOFF) :

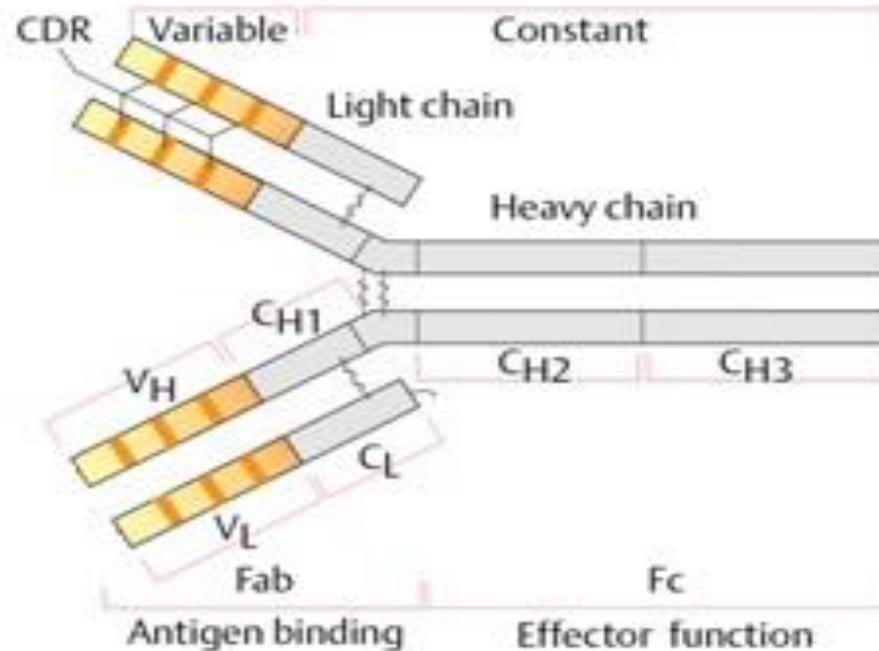


Une brève digestion par la pepsine donne un seul fragment composé de deux fragments semblables à un Fab et désigné **$F(ab')_2$** .

Le fragment Fc est par contre digéré en de multiples fragments **pFc'** .

III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

C. Les composants de la molécule d'Ig



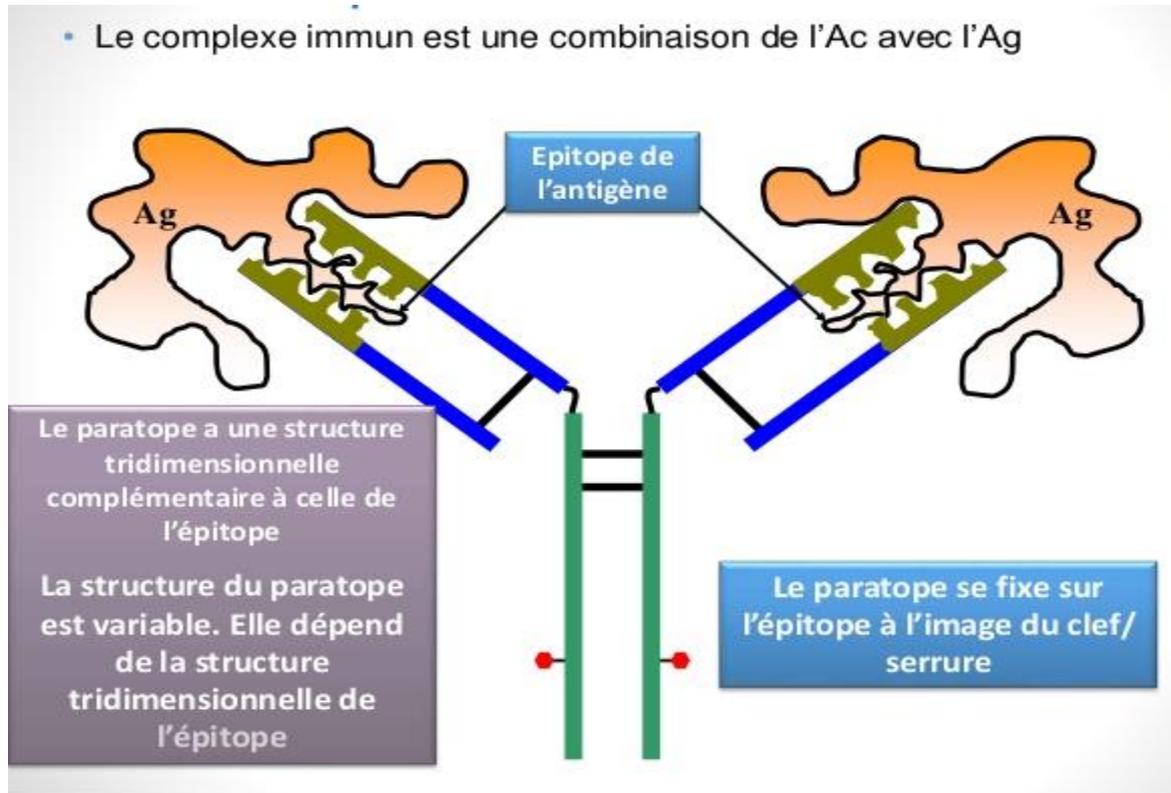
1 - Les chaînes légères : Elles comportent entre 212 et 220 aa.

Se divisent en deux parties sensiblement égales d'environ 107 aa chacune :

Une région variable (VL)

Une région constante (CL)

IV-Hétérogénéité des Ig :



- Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux :

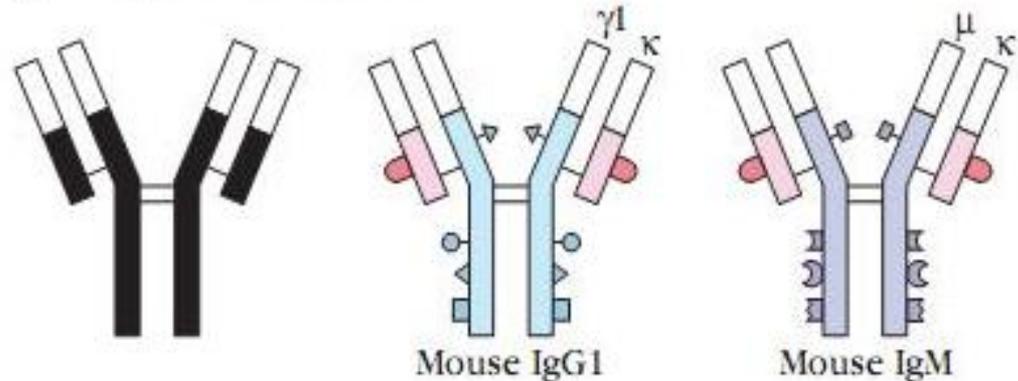
IV-Hétérogénéité des Ig :

** L'ISOTYPIE :

Les caractères isotypiques sont **communs à tous les individus d'une même espèce** et définissent les classes et les sous-classes d'immunoglobulines ainsi que les types de chaînes légères. Les déterminants isotypiques sont portés par les domaines constants des chaînes lourdes et légères. Il existe :

- 9 isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer :
- 5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgE et IgD incluant :
- 4 sous classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- 2 sous classes d'IgA : IgA1, IgA2.
- 2 types de chaînes légères : Kappa et Lambda.

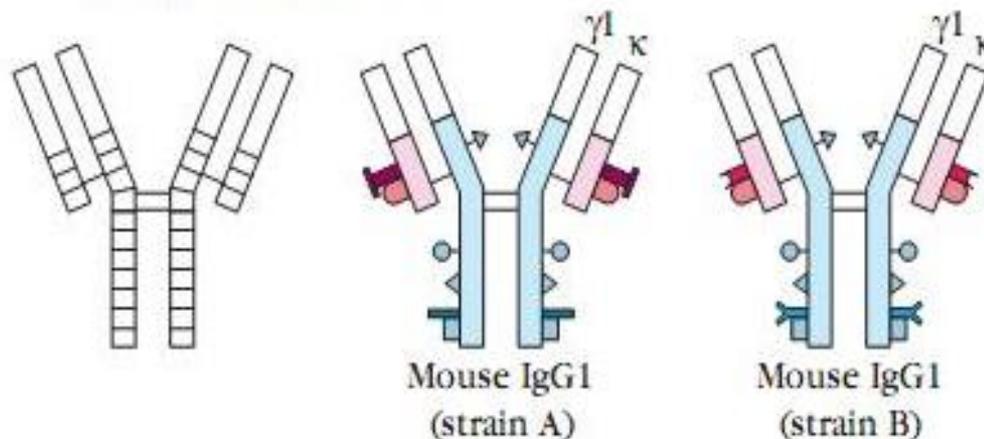
(a) Isotypic determinants



IV-Hétérogénéité des Ig :

** L'ALLOTYPIC

- Les spécificités allotypiques, sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer **les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce.**

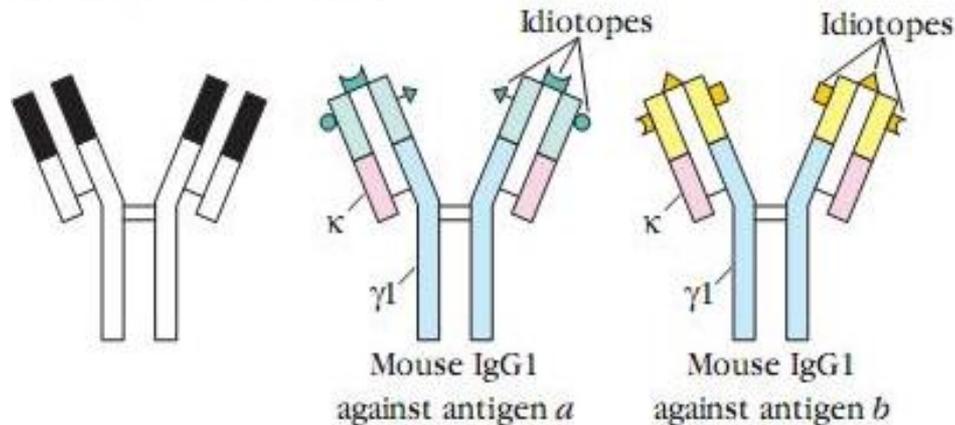


IV-Hétérogénéité des Ig :

** L'IDIOTYPIE :

- Les spécificités idiotypiques sont des déterminants antigéniques qui caractérisent **un anticorps donné chez un individu.**
- Elles sont portées par les domaines variables des Ig.

(c) Idiotypic determinants



V. FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES

Les Ig sont caractérisées par une dualité structurale et une dualité fonctionnelle :

1- La dualité structurale est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur les chaînes lourdes et légères.

2- La dualité fonctionnelle est représentée par :

* *Les fonctions effectrices* dont le support est le fragment Fc et qui varient selon la classe d'Ig.

* *La fonction de reconnaissance* de l'Ag qui est localisée au niveau du fragment Fab. C'est une fonction assurée par toutes les Ig.

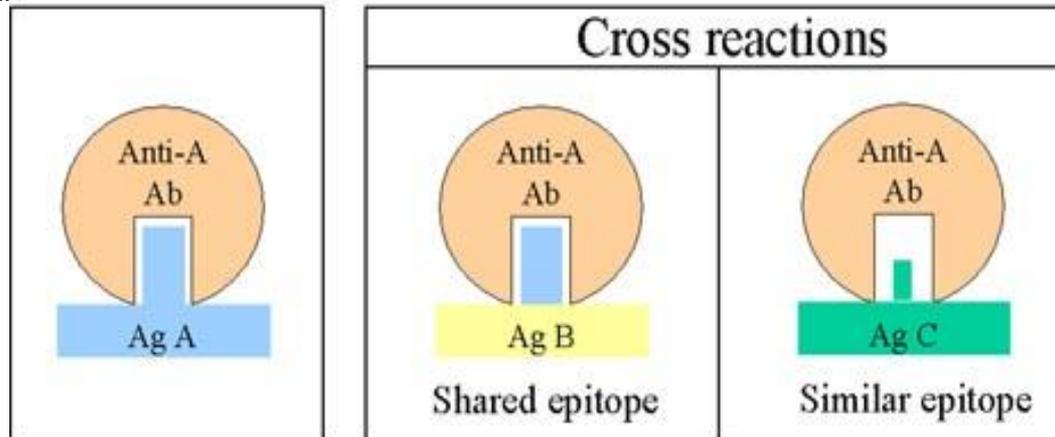
A. Fonction de reconnaissance :

C'est la fonction anticorps assurée par le fragment **Fab**.

L'interaction Ac-Ag (impliquant l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac) est basée sur la **complémentarité de structure** qui détermine l'**affinité** de l'anticorps pour l'antigène.

Cette interaction est **spécifique** mais, il peut exister des **réactions croisées** :

1. Un même Ac reconnaît un épitope présent sur deux ou plusieurs Ag différents ;
2. Un même paratope peut se lier avec des affinités différentes à des épitopes de structure semblable, mais légèrement différents les uns des autres.



B. Fonctions biologiques des immunoglobulines

- Liée au **fragment Fc** des immunoglobulines.
- Trois fonctions effectrices essentielles, résultent de l'interaction entre le Fragment Fc des Ig et d'autres protéines sériques ou des récepteurs membranaires des cellules :
 1. L'activation de la voie classique du complément ;
 2. L'opsonisation ;
 3. La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC).
- Les fonctions biologiques des Ig sont liées aux régions constantes des chaînes lourdes qui diffèrent donc d'une classe à une autre
==== **les différents classes d'immunoglobulines n'ont pas les mêmes propriétés fonctionnelles.**

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig :

1) IgG :

- la classe la plus **abondante** du sérum
- une molécule **monomérique**
- constituent la majeure partie des Ac **anti-bactériens et anti-viraux**
- **Activation du complément** : Seules les sous-classes IgG1, IgG2 et IgG3
- sont les seules Ig à pouvoir traverser la barrière placentaire.
- Ils jouent un rôle important dans la protection du foetus au cours de son développement et après la naissance

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig :

2) IgA :

- sont essentiellement monomériques dans le sérum, et dimériques (d'IgA sécrétoires) dans les sécrétions
- Toutes les formes d'IgA ne fixent pas le complément par voie classique et ne traversent pas la barrière placentaire.
- **Les IgA sériques:** (antibactériens, antiviraux...), action antiinflammatoire,
- **IgA sécrétoires :** Assurent une importante fonction effectrice au niveau des surfaces des muqueuses
- empêchant l'absorption d'immunogènes alimentaires non dégradés (protéines du lait, protéines du boeuf...) à travers le tractus gastro-intestinal et qui risquent de provoquer des réactions d'hypersensibilité de type **I** ou **III**.

Ils jouent un rôle dans la régulation de flore bactérienne par leur action bactériostatique.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES

CLASSES D'Ig :

3) IgM

- Les IgM apparaissent précocement au cours de la vie foetale et sont les premiers Ac à être synthétisées lors de la réponse immunitaire humorale primaire assurant une immunité plus efficace par rapport aux autres Ig en raison de la structure pentamérique qui grâce aux 10 sites possible de liaisons leur permet une grande valence et une liaison aux Ag multidimensionnels (virus, Globules rouges) et la grande capacité de fixer le complément augmente leur efficacité pour éliminer les pathogènes.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig :

- [?] Ac dits naturels (anti-A et anti-B des groupes sanguins).
- [?] Ac immuns contre les pathogènes.
- [?] Auto-Ac (Facteur rhumatoïde, agglutinines°)
- Peuvent être présentes dans les sécrétions externes et jouent un rôle accessoire important en tant qu'immunoglobuline des sécrétions

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig :

- **4) IgD :**
- même structure générale des IgG,
- Ne fixe pas le complément et ne passe pas à travers la barrière placentaire.
- **☐ Fonctions effectrices :**
- - Les IgD sont présentes à la surface des lymphocytes B du sang périphérique.
- Elles constituent, à ce niveau, (avec les IgM de surface) les récepteurs spécifiques par lesquels ces cellules reconnaissent les antigènes.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig :

- **5) IgE :**
- Structure similaire aux autres Ig
- Demi-vie courte : 2 à 3 jours.
- Ne fixe pas le complément et ne passe pas à travers la barrière placentaire.
- **Fonctions effectrices :**
 - Elles ont un rôle dans les manifestations allergiques :
Hypersensibilité type I.
 - Elles ont un rôle cytotoxique qui contribue à la destruction immune des parasites par le biais des PNE

VI-Interaction antigène-anticorps.

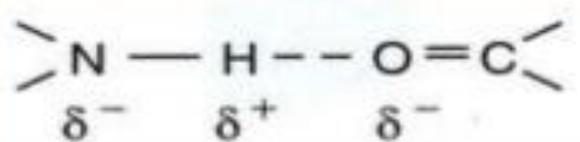
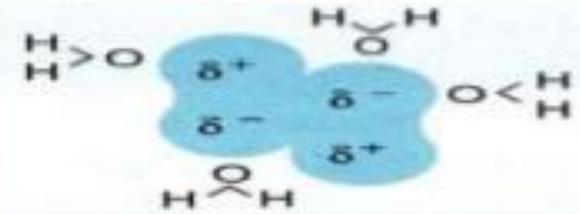
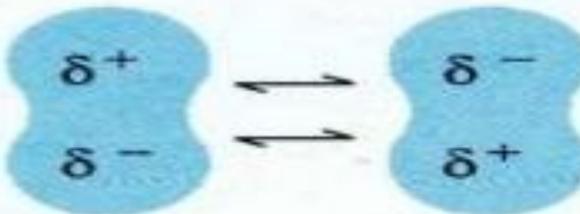
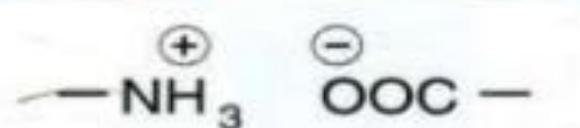
A – Site de liaison antigène-anticorps:

- Certaines séquences d'acides aminés des régions variables des chaînes lourdes et légères ont une très grande variabilité et sont appelées régions hypervariables.
- C'est la raison pour laquelle on les appellent aussi "régions déterminant la complémentarité" (CDR=complementary determining region).
- Les segments intermédiaires sont nettement moins variables et sont appelés régions charpentes (FR=framework).
- Chaque domaine VL et VH est ainsi composé de trois CDR (CDR1-CDR3) et de 4 FR (FR1-FR3). Le repliement des chaînes peptidiques des régions VL et VH permet de rapprocher dans l'espace les 6 CDR qui forment chacun une boucle, l'ensemble constituant le site de liaison de l'antigène.
- Le déterminant antigénique (épitope) et le site anticorps (paratope) doivent donc posséder des structures complémentaires capables de se combiner.

VI-Interaction antigène-anticorps.

a- Forces attractives intramoléculaires

- Il s'agit d'un ensemble de forces qui fusionnent les Ac aux Ag correspondants.
- Il existe 4 types de forces non covalentes; dépendantes de la complémentarité entre les sites d'Ac et les déterminant des Ag.

Forces non-covalentes	Application	Schématisation
Liaisons hydrogène	Deux atomes électronégatifs partagent un atome d'hydrogène	
Liaison hydrophobes	L'interaction est difficile entre les groupes hydrophobes et l'eau qui se réunit pour exclure l'eau	
Forces de Van Der Waal:	Résultent de la fluctuation des nuages électroniques de charge opposé autour des molécules.	
Forces électrostatiques ou ioniques	attraction entre atomes de charges opposées	

VI-Interaction antigène-anticorps.

B – Affinité et avidité des anticorps

- **La force de liaison** antigène-anticorps est appelée **affinité de l'anticorps**: Elle représente la résultante des forces attractives et répulsives entre l'antigène et l'anticorps.
- **L'avidité** désigne **la force** avec laquelle un anticorps multivalent se fixe à un antigène plurivalent. Elle dépend donc de l'affinité de chacun des sites anticorps pour les différents déterminants antigéniques.

b- l'affinité

- C'est la somme des forces d'attractions et de répulsions entre un épitope et un paratope.

- Définie par la réaction :

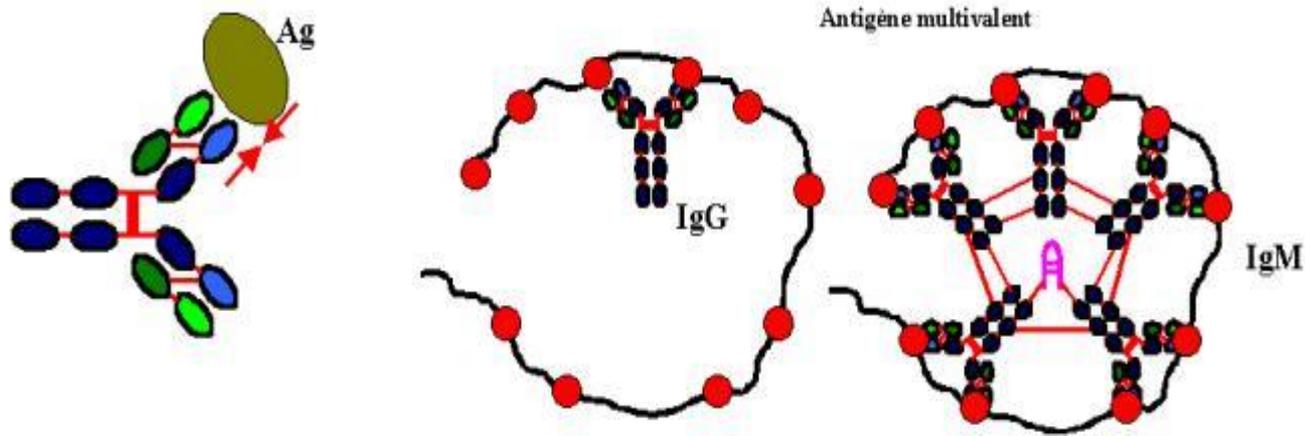


c- l'avidité

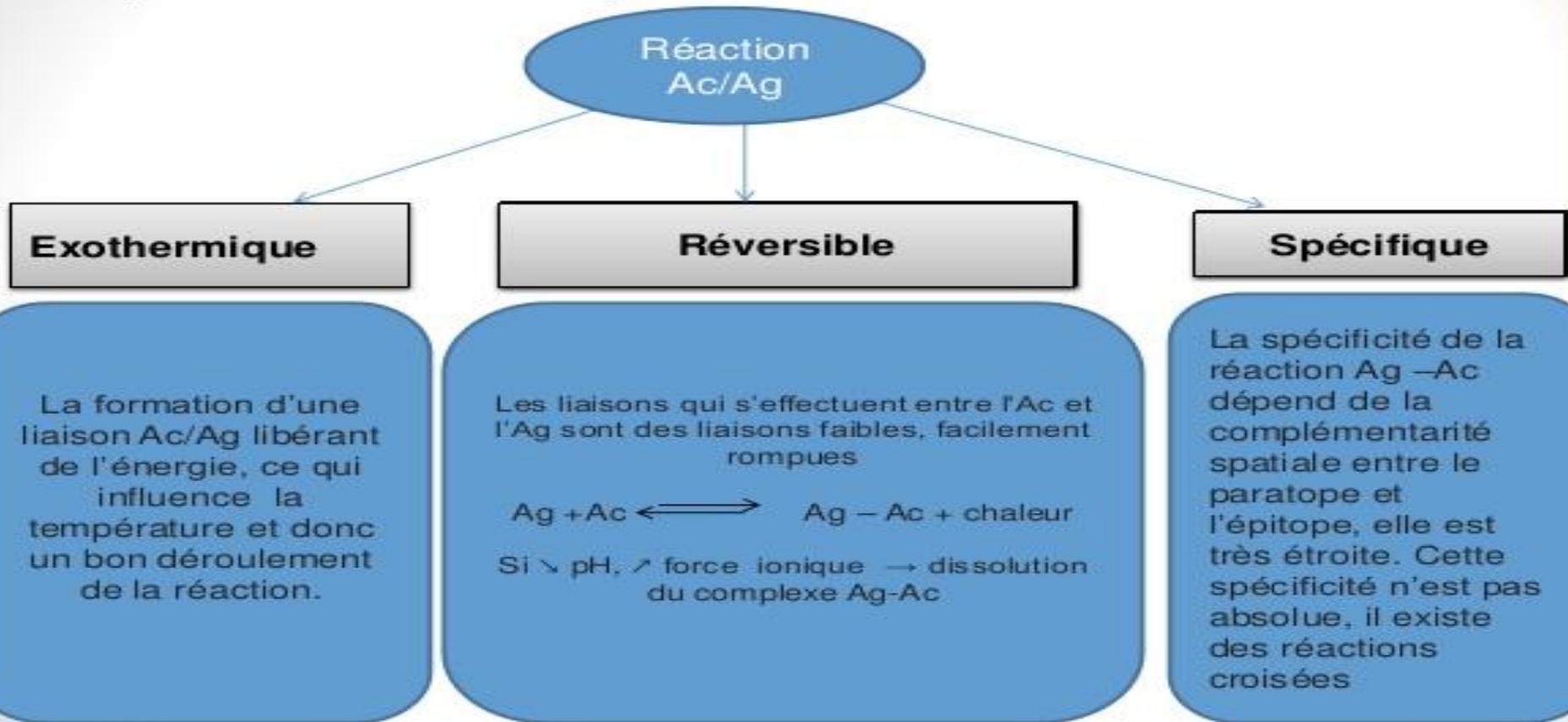
- c'est la force de fusion d'un anticorps possédant multiples paratopes avec un antigène contenant plusieurs épitopes.
- Ainsi l'avidité est supérieur à la somme des affinités.
- Donc l'avidité est influencé par la valence, tout comme la T , le pH et la force ionique.

VI-Interaction antigène-anticorps.

- Les anticorps de forte affinité sont plus efficaces que les anticorps de faible affinité dans un bon nombre de réactions biologiques.
- Ils sont en effet plus efficaces dans les réactions d'hémolyse, d'hémagglutination et de fixation du complément.
- Ils favorisent l'élimination immune de l'antigène et peuvent neutraliser virus, bactéries et enzymes.
- En immunopathologie, des complexes Ag-Ac de faible affinité persistent longtemps dans la circulation peuvent se déposer sur la membrane basale des glomérules et provoquer des lésions rénales.



3) Caractéristiques de la réaction



- Abas A. K., Lichman A. H. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique (2013). 4e édition Elsevier Masson, 290p.
- BOUAB, H. «Les cours d'immunologie», *les immunoglobulines* 2019, p,1-4.