

IgG

Les immunoglobulines G (IgG) représentent 70 à 80 % des immunoglobulines totales. Ce sont des monomères composés de deux chaînes lourdes γ et de deux chaînes légères, ayant classiquement la forme d'un « Y », et possédant deux sites anticorps.

L'étude des déterminants isotypiques des IgG à l'aide d'antisérums xénogéniques permet de distinguer quatre sous-classes d'IgG (IgG1 à IgG4) possédant des chaînes lourdes différentes ($\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$). On décrit aussi sur les domaines constants des chaînes lourdes des IgG1, IgG2 et IgG3 des spécificités antigéniques Gm1, Gm2 et Gm3 caractéristiques d'individus d'une même espèce (allotypes). La masse relative des IgG1, 2, 4 est de 146 kDa, celle des IgG3 est de 165 kDa. La demi-vie des IgG1, 2, 4 est de 20 à 22 jours, celle des IgG3 est de 7 à 9 jours.

Les IgG, qui possèdent un site de fixation pour le C1q, peuvent activer la voie classique du complément avec une efficacité variable selon la sous-classe (IgG3 > IgG1 > IgG2). L'activation de la voie classique nécessite plusieurs molécules d'IgG complexées à l'antigène ; elle conduit au complexe d'attaque membranaire, la cellule cible étant alors détruite par nécrose et ses débris phagocytés par les macrophages. Les IgG sont aussi capables d'activer la voie alterne du complément.

De nombreuses cellules ont un récepteur de surface capable de lier le fragment Fc des IgG. Ces récepteurs diffèrent par leur affinité pour le fragment Fc et par leur répartition cellulaire (Fc γ RI, Fc γ RII et les Fc γ RIII). L'interaction de ces récepteurs avec le fragment Fc des IgG permet, d'une part, la phagocytose des particules antigéniques opsonisées (neutrophiles, macrophages, monocytes), d'autre part, la cytotoxicité cellulaire dépendant d'anticorps (ADCC) [cellules NK et monocytes], et enfin le transfert materno-fœtal des IgG (syncytio-trophoblaste placentaire).

Les IgG sont réparties uniformément dans les compartiments intra- et extra-vasculaires.

Elles sont considérées comme les principales immunoglobulines responsables de la défense immunitaire humorale ; elles sont majoritaires dans la réponse secondaire.

Leur dosage s'effectue par immunonéphélométrie, immunoturbidimétrie ou immunodiffusion radiale.

Les valeurs usuelles des IgG sont détaillées dans le tableau 7.

À la naissance, le nouveau-né possède de l'ordre de 7 à 13 g/l d'IgG. Il s'agit là des immunoglobulines héritées

de la mère, car toutes les IgG ont la propriété de traverser la barrière placentaire. À la naissance, la concentration d'IgG chez le nouveau-né représente 110 % de celle de la mère, indiquant que ce transfert est actif. Le taux de ces IgG maternelles va s'annuler progressivement durant les 4 à 6 premiers mois de la vie, le relais étant pris progressivement par les IgG synthétisées par le nouveau-né. Cette cinétique bien particulière aux IgG est utilisée à des fins diagnostiques en matière d'infection congénitale. En effet, chez l'enfant sain, les anticorps maternels transmis diminuent de moitié chaque mois et disparaissent totalement vers le 4^e mois. Chez l'enfant infecté, la synthèse d'anticorps endogènes compense la disparition des anticorps maternels et l'on n'observe pas de chute du titre des IgG anti-infectieux.

Contrairement aux IgA, les IgG sont pratiquement absentes des liquides de sécrétions où elles parviennent par un processus non spécifique de transsudation des vaisseaux sanguins.

On observe une diminution des IgG dans :

- les hypogammaglobulinémies globales des trois classes d'immunoglobulines, congénitales (agammaglobulinémies) ou acquises (corticothérapie, chimiothérapie, rayons, dénutrition, myélome non sécrétant) ;
- les hypogammaglobulinémies sélectives affectant les IgG, comme dans le syndrome néphrotique (blocage de la commutation M-G), le myélome à IgA ou IgD, la maladie de Waldenström (par répression de synthèse des IgG), la cryoglobulinémie à IgM, certaines viroses (par défaut de commutation des IgM en IgG), l'hémodialyse chronique et les néoplasies viscérales.

On observe une augmentation des IgG dans :

Tableau 7. Valeurs usuelles des IgG

Âge	Sexe masculin	Sexe féminin
1 à 6 jours	6,49 à 12,05 g/l	
7 à 15 jours	6,16 à 11,42 g/l	
15 jours à 1 mois	4,62 à 8,58 g/l	
1 à 3 mois	2,96 à 5,48 g/l	
3 à 6 mois	2,36 à 4,36 g/l	
6 mois à 1 an	3,35 à 6,23 g/l	
1 à 2 ans	4,82 à 8,96 g/l	
3 à 4 ans	5,49 à 10,19 g/l	
5 à 9 ans	5,82 à 11,54 g/l	
10 à 14 ans	6,55 à 12,29 g/l	
15 à 19 ans	6,75 à 12,53 g/l	
20 à 44 ans	6,75 à 12,66 g/l	
45 à 59 ans	6,65 à 12,53 g/l	6,82 à 12,66 g/l
60 à 74 ans	6,75 à 12,66 g/l	6,75 à 12,60 g/l

Tableau 8. Principales propriétés des sous-classes d'IgG

Propriétés	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Masse moléculaire	146 kDa	146 kDa	165 kDa	146 kDa
Rapport κ/λ	2,4	1,1	1,4	8
Ponts S-S intercaténaux entre les chaînes H	2	4	11	2
Longueur de la région charnière (nombre d'acides aminés/chaîne)	15	12	62	12
Demi-vie plasmatique (j)	21	20	7	21
Passage transplacentaire	++	++	++	++
Activation du C1q	++	+	++	0
Fixation sur Fc γ R1 (monocytes/macrophages)	+++	-	++	\pm
Fixation sur Fc γ RII (leucocytes et plaquettes)	++	\pm	++	\pm
Fixation sur Fc γ RIII (neutrophiles et cellules NK)	++	\pm	++	\pm
Fixation de la protéine A de <i>S. aureus</i>	+	+	0	+

D'après : Chatron Ph., Pontet F. – Structure et fonctions des sous-classes d'IgG. – Ann Biol Clin 1992 ; 50 : p. 570.

- les hypergammaglobulinémies polyclonales globales, avec syndrome inflammatoire (maladies infectieuses bactériennes, virales, parasitaires, fongiques, maladies systémiques comme la polyarthrite rhumatoïde [\pm augmentation des IgA], le lupus, le syndrome de Gougerot-Sjögren, certaines hémopathies malignes), ou sans syndrome inflammatoire (atteintes hépatiques chroniques autoimmunes ou virales, phase initiale de l'infection par le VIH...);
- les hypergammaglobulinémies polyclonales sélectives des IgG :
 - dans les réponses immunitaires secondaires aux antigènes T dépendants, lorsque l'antigène est extra-cellulaire (cocci, protéines virales, protozoaires), ce qui provoque une réaction TH2 avec élévation des IgG1 et IgG3. Au contraire, dans les réactions TH1 (antigènes intracellulaires comme le BK, les *Listeria*, *Brucella* et *Salmonella*), les IgG restent normales ;
 - au cours des maladies autoimmunes, les réactions d'hypersensibilité de type II et III donnant des réactions TH2 avec augmentation des IgG1, des IgG3 donc des IgG totales (les réactions de type IV donnent une réaction TH1 sans modification des IgG totales) ;
 - dans les réactions allergiques (réactions TH2 avec augmentation des IgG1) ;
 - dans les hépatopathies.
- les hypergammaglobulinémies monoclonales sélectives des IgG : myélomes à IgG, gammopathies monoclonales de signification indéterminée (ou MGUS : *monoclonal gammopathy of undetermined significance*), certaines néoplasies et maladies infectieuses sévères et chroniques (tableau 8).

IgG sous-fractions

Les IgG peuvent être décomposées en quatre sous-classes (IgG1 à 4) réparties de la façon suivante dans les conditions physiologiques : 65 % d'IgG1, 25 % d'IgG2, 7 % d'IgG3 et 3 % d'IgG4. Les proportions respectives de ces fractions connaissent de grandes variations en fonction des techniques utilisées pour leur caractérisation.

Il existe entre les différentes sous-classes d'IgG une très forte homologie des chaînes lourdes (93 à 100 % suivant le domaine concerné). Les différences résident essentiellement au niveau de la région charnière : en fonction de la longueur de cette région et de sa composition en acides aminés, le domaine correspondant sera plus ou moins flexible et doté de fonctions différentes.

Les sous-fractions des IgG sont dosées par immunonéphélométrie ou immunodiffusion radiale. Les valeurs usuelles en fonction de l'âge sont détaillées dans le tableau 9.

Les taux d'IgG1 et d'IgG3 augmentent rapidement avec l'âge et atteignent un plateau vers l'âge de 10–12 ans, tandis que ceux des IgG2 et des IgG4 n'augmentent que très lentement. Il faut souligner que la distribution des concentrations normales d'IgG2 et plus encore d'IgG4 est très hétérogène.

Ces dosages de sous-classes sont justifiés chez des malades souffrant d'infections graves et/ou répétées, même lorsque le taux d'IgG total est normal, car dans les déficits primaires ou secondaires en une sous-classe d'IgG (à l'exception des IgG1), les IgG totales peuvent être normales ou même élevées. Les patients présentant ces déficits sont le plus souvent sujets à des affections autoimmunes ou à des infections à organismes encapsulés (*Haemophilus influenzae*, pneumocoque...), en particulier les enfants. Ces infections sont le plus souvent

Tableau 9. Sous-fractions des IgG en fonction de l'âge (en g/l)

Âge	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
0 à 2 ans	1,94 à 8,42	0,22 à 3	0,18 à 0,85	0,005 à 0,78
2 à 4 ans	3,15 à 9,45	0,36 à 2,25	0,17 à 0,68	0,010 à 0,54
4 à 6 ans	3,06 à 9,45	0,60 à 3,45	0,10 à 1,22	0,018 à 1,13
6 à 8 ans	2,88 à 9,18	0,44 à 3,75	0,15 à 0,85	0,004 à 0,99
8 à 10 ans	4,32 à 10,20	0,72 à 4,30	0,12 à 0,86	0,019 à 0,93
10 à 12 ans	4,23 à 10,60	0,76 à 3,55	0,17 à 1,73	0,016 à 1,15
12 à 14 ans	3,42 à 11,50	1,00 à 4,55	0,28 à 1,25	0,04 à 1,36
14 à 18 ans	3,15 à 8,55	0,64 à 4,95	0,23 à 1,96	0,11 à 1,57
> 18 ans	3,82 à 9,29	2,41 à 7	0,21 à 1,76	0,040 à 0,87

des otites moyennes, des sinusites, des bronchites, des pneumonies et des maladies chroniques des voies respiratoires.

Chez l'adulte, les anticorps antibactériens sont essentiellement des IgG1, secondairement des IgG3 et IgG4. Les anticorps antiviraux sont principalement des IgG1 et des IgG3. Les antigènes polysaccharidiques conduisent à la formation d'IgG2.

- L'IgG1 étant la sous-classe prédominante (65 % des IgG totales), son déficit est associé à une hypogammaglobulinémie qui peut être sévère, et s'intègre le plus souvent dans un déficit immunitaire plus large, touchant d'autres classes d'immunoglobulines. Ce déficit est symptomatique, avec des infections récurrentes à germes pyogènes, souvent d'origine respiratoire. La réponse immunitaire IgG1 (associée aux IgG3) inclut les anticorps dirigés contre les antigènes protéiques thymodépendants (diphtérie, tétanos).
- Le déficit en IgG2 est le mieux connu. Il peut être isolé ou combiné à un déficit en IgG4. Il est associé à des infections respiratoires récurrentes à bactéries encapsulées telles qu'*Haemophilus influenzae* de type B, *Streptococcus pneumoniae*, et à bacille pyocyanique. Le défaut de production d'anticorps dirigés contre les antigènes polysaccharidiques non thymodépendants peut être objectivé par le taux bas d'anticorps anti-pneumococciques ou anti-*Haemophilus influenzae* de type B. Ce déficit peut être transitoire chez le jeune enfant. Dans 20 % des déficits en IgA, on retrouve un déficit en IgG2.
- Le déficit en IgG3 peut être isolé, mais il est souvent associé à un déficit en IgG1 ; il se manifeste par des affections plus modérées que dans le déficit en IgG2, mais on note une sensibilité accrue aux infections virales.
- Le déficit en IgG4 est toujours difficile à détecter compte tenu du faible taux circulant de ces anticorps (< 5 % des IgG totales sériques). Ce déficit peut être retenu si les IgG4 sont indétectables et s'il existe un

déficit en IgG2. Ces anomalies se manifestent alors par des infections respiratoires récurrentes.

Dans des cas d'infections respiratoires récurrentes en pédiatrie, on a pu montrer l'existence de déficits fonctionnels de production d'anticorps, sans déficit quantitatif des sous-classes d'IgG. Ce type d'anomalie peut être mis en évidence par le dosage des IgG1 anti-tétaniques (témoins de la réponse aux antigènes protéiques thymodépendants) et des IgG2 anti-pneumococciques (témoins de la réponse aux antigènes polysaccharidiques thymo-indépendants). Ces déficits fonctionnels nécessitent une prise en charge thérapeutique spécifique.

Dans les pathologies autoimmunes, la plupart des autoanticorps sont des IgG1 ou des IgG3, d'où une augmentation de leur taux dans ce contexte. Ces anticorps, qui fixent la fraction C1q du complément, pourraient être impliqués dans la formation des complexes immuns. Dans le lupus érythémateux disséminé (LED), des taux faibles en IgG2 et en IgG4 sont associés à une sensibilité accrue aux infections.

Les IgG4 jouent également un rôle particulier dans l'allergie, où leur taux peut être augmenté (IgG4 spécifiques bloquantes), ainsi que dans l'asthme, la dermatite atopique, le pemphigus et des maladies parasitaires.

En 2001, Hamamo *et al.* ont été les premiers à montrer une augmentation nette des IgG4 dans la pancréatite chronique autoimmune (PAI), maladie rare, qui représente moins de 2 % des pancréatites chroniques. La PAI se traduit par des signes cliniques de pancréatite aiguë ou chronique, parfois associés à une cholestase ictérique. On observe des lésions de fibrose, une atrophie des acini, une infiltration lymphoplasmocytaire péri-veineuse et péricanalaire. Le problème essentiel est le diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome pancréatique, car la PAI répond favorablement à un traitement par corticostéroïdes.

Hamamo *et al.* ont établi qu'une concentration d'IgG4 de plus de 1,35 g/l permettait de faire le diagnostic dif-

férentiel entre PAI et cancer pancréatique avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 97 %. Depuis, des études européennes ont confirmé ces données, à l'exception de la cholangite sclérosante primitive où les IgG4 peuvent être augmentées (36 % des cas). Les IgG4 ne s'élèvent pas dans les pancréatites chroniques non autoimmunes (alcooliques ou idiopathiques), le cancer pancréatique, le syndrome de Gougerot-Sjögren ou autres pathologies des glandes exocrines. Une hypergammaglobulinémie polyclonale à IgG avec élévation des IgG4 totales pouvant atteindre plusieurs grammes par litre (voie 10 g/l) fait désormais partie de la définition de la pancréatite autoimmune. Parmi ces IgG, on décrit des autoanticorps dirigés contre l'anhydrase carbonique, et parfois contre la lactoferrine. Le suivi des IgG4 sériques se révèle aussi utile au suivi du traitement, la diminution des IgG4 corrélant avec l'amélioration clinique.

IgG spécifiques

L'immunothérapie spécifique (ITs), consistant en l'introduction par voie sous-cutanée (SCIT) dans l'organisme de doses croissantes et répétées d'un allergène sensibilisant, fut introduite en thérapeutique par Noon et Freeman en 1911. Depuis les années 1990 est apparue l'immunothérapie spécifique par voie sublinguale (SLIT). La SCIT est particulièrement étudiée pour les venins d'hyménoptères, les acariens et les pollens, tandis que, pour la SLIT, les experts de l'OMS ont récemment admis son indication dans la rhinite pollinique et perannuelle, l'asthme de l'adulte et de l'enfant pour les allergènes : acariens et pollens.

L'efficacité comme la tolérance sont nettement plus significatives pour la SLIT. Les doses allergéniques sont beaucoup plus élevées et le mécanisme d'action est en faveur d'une tolérance immunologique.

Au cours d'une ITs, les IgE spécifiques augmentent pendant les deux premières années, puis diminuent de façon significative pendant les années qui suivent, la diminution n'étant observée qu'à partir de la 3^e année. Parallèlement, les IgG spécifiques (et particulièrement les IgG4s) augmentent progressivement jusqu'à une valeur maximale atteinte après environ 2 ans de traitement. On observe généralement une augmentation prépondérante (rapide, mais transitoire) des IgG1 spécifiques en début de traitement. Après 6 mois environ, il se produit une commutation de sous-classe des IgG1 en IgG4 spécifiques. En fin de traitement, les IgG4 spécifiques prédominent avec un rapport IgG4/IgG1 spécifiques souvent supérieur à 2.

Les IgG4s sont plus spécifiques de l'allergène au cours de l'ITs et leur augmentation est en général parallèle à l'amélioration clinique.

L'augmentation des IgG4 spécifiques est proportionnelle à la dose cumulée d'allergène injectée. Une fréquence élevée d'injections sous-cutanées (Rush-IT) semble augmenter le taux des IgG4 spécifiques de façon plus rapide que lors des protocoles classiques. En l'occurrence, l'efficacité de la SLIT est obtenue par des doses cumulatives 40 à 50 fois supérieures à celles de l'ITs classique par voie sous-cutanée, avec une excellente tolérance (pas de réaction systémique ni anaphylactique). Le mécanisme d'action de l'ITs par voie sublinguale (SLIT) est plus vraisemblablement lié à une tolérance immunologique par stimulation des lymphocytes T suppresseurs (LyTs)

Le taux des IgG1 spécifiques peut être évalué par l'intermédiaire du dosage des IgG spécifiques totales et du dosage des IgG4 spécifiques. En effet, un taux élevé d'IgG spécifiques totales, avec un taux bas d'IgG4 spécifiques, implique un taux élevé d'IgG1 spécifiques (ces dernières représentant 60 à 70 % des IgG) et l'on n'observe pas d'augmentation des IgG2 et des IgG3 lors de l'ITs par SCIT.

Pour un même patient et un allergène donné, on suivra la cinétique des anticorps avant ITs et tout au long de celle-ci au rythme d'un dosage par an. Une ITs n'induisant pas la formation d'IgG4 spécifiques a peu de chance d'être cliniquement efficace.

Il faut noter que les IgG4 spécifiques existent en faible quantité chez les sujets non atopiques et atopiques avant ITs, à des taux variables en fonction des sujets. Le sujet allergique, de même que le sujet normal, peut être bon ou mauvais répondeur à une stimulation antigénique, ce qui induit des taux d'IgG4 spécifiques différents en fonction des patients pour un même allergène avant ITs et pendant l'immunothérapie pour un protocole d'administration identique. De plus, la réponse IgG4s varie en fonction de la nature de l'allergène et de sa pureté.

L'effet « protecteur » des IgG4s a été attribué à leur capacité à neutraliser les antigènes correspondants avant qu'ils se lient à leurs IgE spécifiques fixées par leur fragment Fc à la surface des mastocytes ; c'est pourquoi ils sont appelés « anticorps (Ac) bloquants ». L'effet Ac bloquants est objectivé par les courbes d'histamino-libération et le dosage des IgG4s chez les sujets allergiques aux venins d'hyménoptères. Plus le taux d'IgG4 est élevé chez les sujets sous ITs, plus la courbe d'histamino-libération est basse. À l'opposé, chez les sujets sensibilisés aux venins d'hyménoptères mais sans traitement d'ITs, le taux d'IgG4s est bas alors que l'histamino-libération est élevée.

Au cours de l'ITs, les allergènes ou peptides présentés réorientent les cellules T en détournant la réponse TH2 des clones spécifiques d'allergènes vers une réponse de

type TH1, modifiant le profil des cytokines. En effet, la synthèse des IgE est induite par les cytokines sécrétées par les cellules T de type TH2, en particulier l'IL4 et l'IL13, et cette synthèse est inhibée par l'interféron- γ (IFN- γ), cytokine produite par les lymphocytes TH1. Chez les patients allergiques, on observe un ratio IL4/IFN- γ élevé, ce qui favorise la production d'IgE. La modification du ratio IL4/IFN- γ par la production accrue d'IFN- γ par les cellules TH1 au cours de l'ITs expliquerait la diminution des IgE et l'augmentation des IgG4 spécifiques.


Enfin, dans de rares cas, l'ITs par SCIT entraîne des réactions de type maladie sérique induisant une inversion du rapport IgG4/IgG.


À côté du rôle des IgG4 spécifiques en tant qu'Ac bloquants dans l'ITs aux venins et pollens, des travaux ont montré l'intérêt des IgG4 spécifiques aux aliments dans l'autisme infantile. Chez ces enfants, on peut retrouver des IgG4 spécifiques (sans détection des IgE correspondantes) à des aliments. La suppression de l'aliment ou des aliments en cause est suivie d'une amélioration significative des signes cliniques de l'autisme. Il a été démontré que les IgG4 aux aliments forment des immuns-complexes avec l'allergène, ce qui expliquerait l'aspect retardé des manifestations cliniques d'hyposensibilité alimentaire.

De même, l'indication du dosage d'IgG et d'IgG4 spécifiques aux trophallergènes a été montrée chez des patients présentant une épilepsie associée à des

migraines et des douleurs abdominales, résistante aux médicaments classiques. Les allergènes alimentaires les plus fréquemment retrouvés chez les patients présentant ces troubles sont le lait de vache et le blé. Là encore, les tests de suppression alimentaire mettent en évidence une amélioration des signes cliniques.

Le dosage des IgG4s aux allergènes est plus spécifique et donc plus précis de la réponse immunologique favorable (anticorps bloquants) concordante avec l'amélioration clinique. Ce dosage est utile dans deux modèles en allergie : l'allergie aux pollens et aux venins d'hyménoptères. En revanche, pour les acariens, ce dosage est plus fluctuant car variable en fonction de l'exposition allergénique spontanée et/ou de l'ITs. La surveillance de la réponse IgG4s aux acariens au cours d'une ITs doit être interprétée en fonction de la clinique.

 *Électrophorèse des protéines sériques, Gammopathies monoclonales, IgA, IgD, IgE, IgM, Profils protéiques*

 Bienvenu J.
Dosage des immunoglobines sériques.
Bioforma – Cahiers de Formation Biologie Médicale 2003 ; N° 28 : 66-84.
Hirano K, Kawabe T, Yamamoto N, Nakai Y, Sasahira N, Tsujino T, Toda N, Isayama H, Tada M, Omata M.
Serum IgG4 concentrations in pancreatic and biliary diseases.
Clin Chim Acta 2006 ; 367 : 181-184.
Pressac M.
Étude de la fonctionnalité des sous-classes d'IgG.
Immunoanal Biol Spéc 2005 ; 20 : 32-38.
Straït RT, Morris SC, Finkelman FD.
IgG-blocking antibodies inhibit IgE-mediated anaphylaxis in vivo through both antigen interception and Fc γ R1b cross-linking.
J Clin Invest 2006 ; 116/3 : 833-841.