

La République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'enseignement supérieure et recherche  
scientifique

Centre Universitaire de Mila.

Faculté des sciences de la nature et de la vie  
Département des sciences de la nature et de la vie

## Les Immunoglobulines

Dr/ Kehili .H



# Introduction:

La reconnaissance de l'antigène est assurée par des molécules spécifiques :

→ Situées à la surface des lymphocytes T et B = **les récepteurs membranaires de l'antigène.**

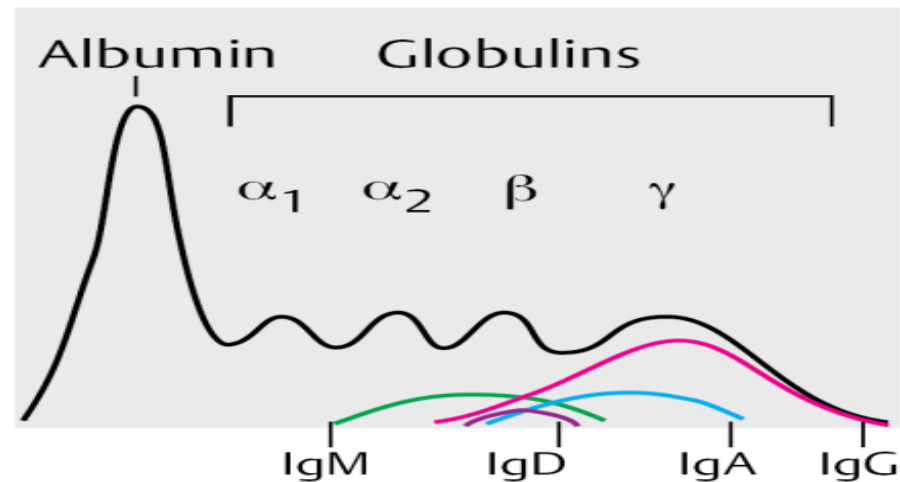
→ Solubles = **les immunoglobulines**

# Introduction:

- ❑ Famille de protéines globulaires : « globulines ».
- ❑ Largement représentées dans les sérums et liquides biologiques des vertébrés.
- ❑ Produites par les plasmocytes dérivant des lymphocytes B après stimulation antigénique.
- ❑ Présentes à la surface des lymphocytes B dont elles constituent les récepteurs spécifiques pour l'Ag.
- ❑ Effecteurs de l'immunité spécifique humorale.

# Classification des immunoglobulines:

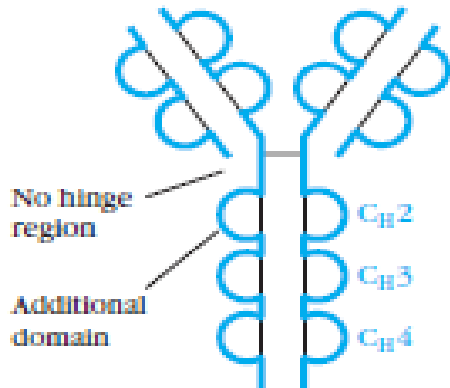
- ➔ Plus de  $10^8$  les variétés d'anticorps pouvant être synthétisées en réponse aux nombreuses sollicitations antigéniques auxquelles est soumis chaque individu.
- ➔ Classement selon la nomenclature internationale reconnue par l'OMS en **5 classes** grâce aux différentes méthodes d'exploration des protéines plasmatiques :



**A. Protein electrophoresis**

# Structure des immunoglobulines:

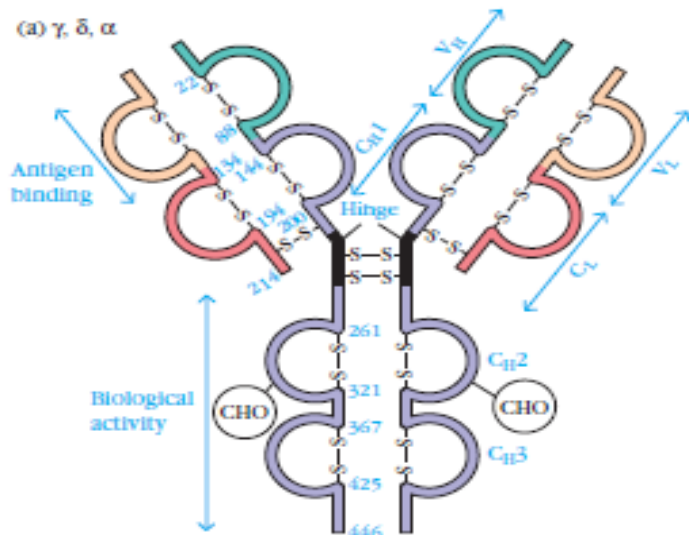
(b)  $\mu$ ,  $\epsilon$



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

Les Ig comportent **4** ou **5** domaines par chaîne **lourde H** (un domaine variable **VH** et 3 ou 4 domaines constants **CH**)  
**2** domaines par chaîne **Légère L** (un **VL** et un **CL**)

(a)  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\alpha$



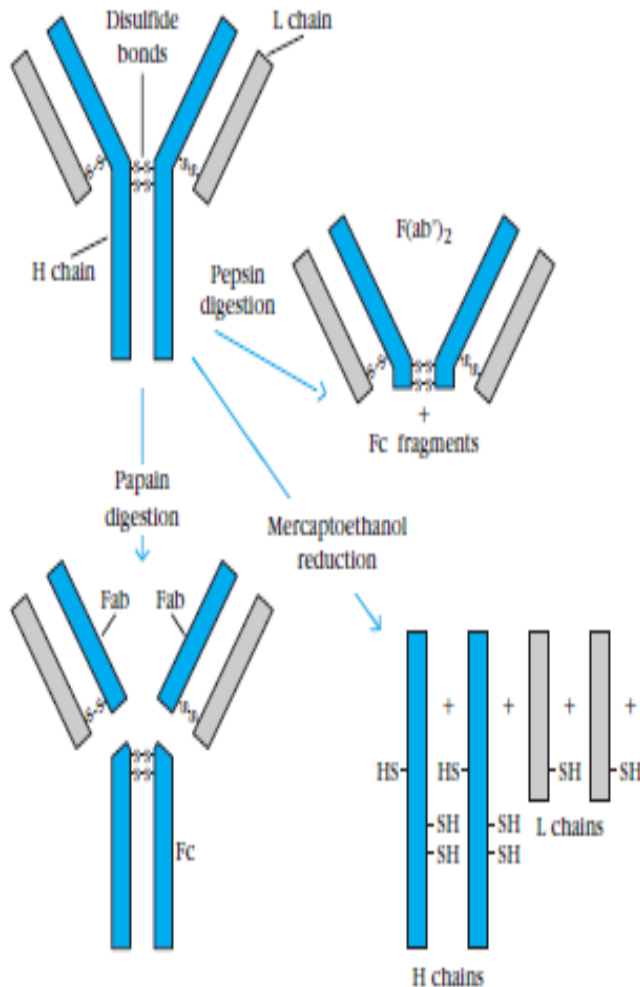
Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire appelée : **région charnière**), cette région constitue la cible des enzymes protéolytiques et permet à la molécule d'Ig une certaine flexibilité.

Les IgM et IgE sont dépourvus de région charnière  
 Et ont un domaine supplémentaire

# Fragmentation des immunoglobulines:

## ☐ Action de la papaïne (PORTER) :

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



2 fragments **Fab** « **Fragment antigen binding** » identiques de PM = de 45.000, correspondant à la moitié N terminale d'une chaîne lourde et à la totalité d'une chaîne légère.

1 fragment **Fc** « **fragment cristallisable** » qui correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes des chaînes lourdes responsables des propriétés biologiques effectrices de chaque classe d'Ig.

## Action de la pepsine

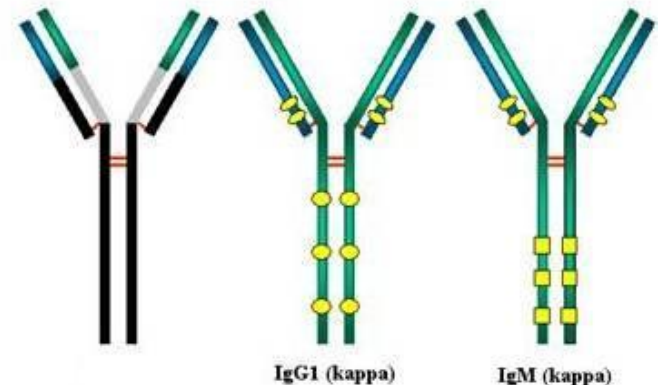
Une brève digestion par la pepsine donne un seul fragment d'un PM de 100.000 et composé de deux fragments semblables au Fab et désigné **F(ab')<sub>2</sub>**.

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

# Hétérogénéité des immunoglobulines

## 1. L'ISOTYPIE :

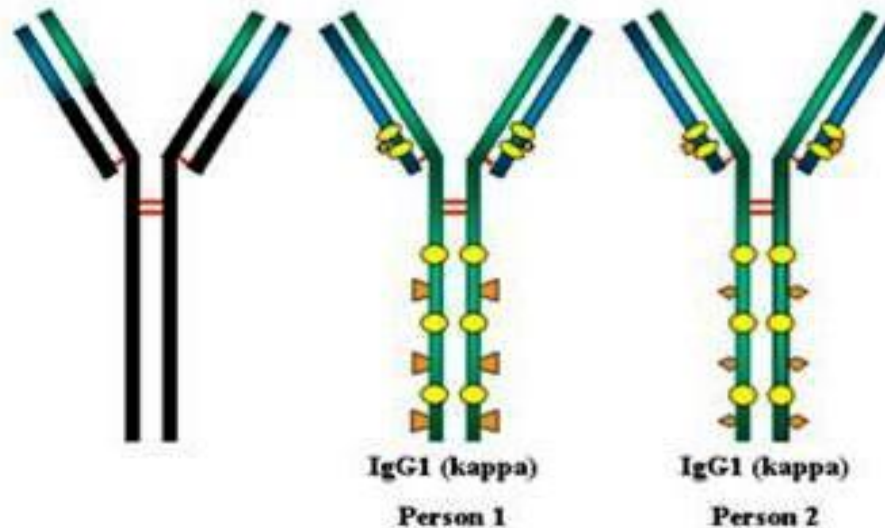
- ➔ Les caractères isotypiques sont **communs à tous les individus d'une même espèce** et définissent les **classes** et les **sous-classes** d'immunoglobulines ainsi que les types et les sous-types de chaînes légères.
- ➔ Les déterminant isotypiques sont portés par les domaines **constants** des chaînes **lourdes** et **légères**. Il existe :
  - 9 isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer :
    - ➔ 5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD incluant :
    - ➔ 4 sous/classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
    - ➔ 2 sous/ classes d'IgA : IgA1, IgA2.
  - 5 Isotypes différents pour les chaînes légères permettant de distinguer
    - ➔ 2 types de chaînes légères **Kappa** et **Lambda** incluant :
    - ➔ 4 sous-types de chaîne lambda.



# Hétérogénéité des immunoglobulines

## 2. 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.**
- ➔ Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de **certaines régions** sur les **domaines constants** des **chaînes  $\gamma$ , des chaînes  $\alpha$**  et des **chaînes  $\kappa$** .

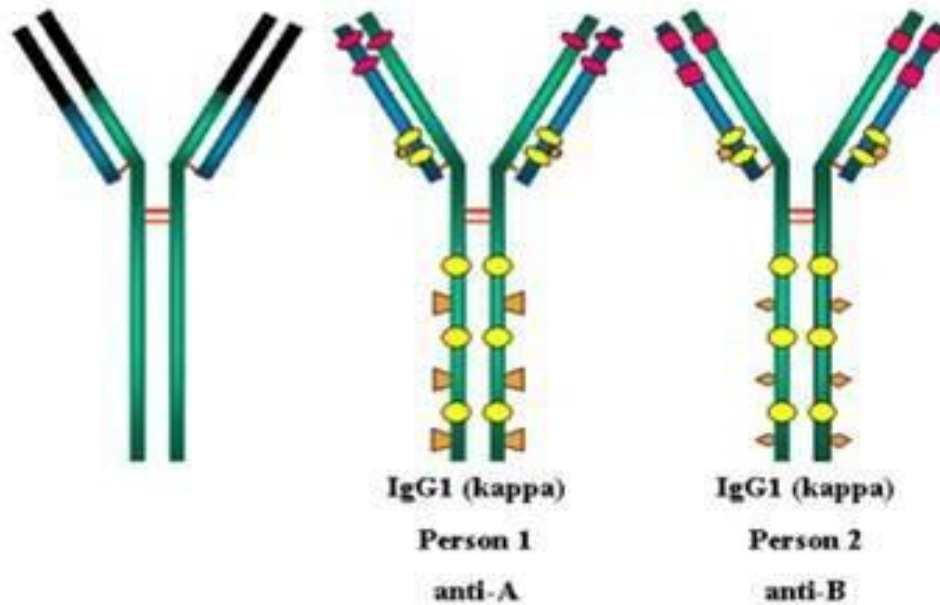




# Hétérogénéité des immunoglobulines

## 3. 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.



## VI. ONTOGENIE DES IMMUNOGLOBULINES

Le fœtus des mammifères possède dès le troisième mois de la vie in utero, un thymus, une ébauche ganglionnaire et des lymphocytes circulants.

Les études montrent de façon indiscutable des cellules contenant soit des IgM (accessoirement des IgG) dès la 20<sup>ème</sup> semaine de la vie fœtale.

la preuve des possibilités immunitaires du fœtus est apportée par l'estimation qualitative des Ig du sang de cordon. À la suite d'infections intra-utérines (rubéole congénitale, toxoplasmose congénitale...) des anticorps spécifiques de type IgM peuvent être retrouvés dans le sang du cordon.

Une telle constatation signe la réponse immunitaire du fœtus et permet de la distinguer de la simple transmission passive des anticorps maternels puisque les IgM ne traversent pas le placenta.

## 1. Production d'Ac chez le fœtus

- ➔ S'il est possible de rassembler un ensemble de preuves de la production d'IgG et d'IgM au cours de la vie fœtale, il n'est pas de même des IgA qui ne sont retrouvées qu'à des concentrations très basses chez le nouveau né normal.
- ➔ Les IgD et les IgE sont détectables à l'état de traces dans le sang du cordon et ne peuvent être que d'origine fœtale puisqu'elles ne traversent pas le placenta.
- ➔ Le fœtus acquiert de façon passive des IgG maternelles à des taux atteignant pratiquement ceux de la mère à la naissance.

## 2. Production d'Ac après la naissance

L'évolution du taux des Ig synthétisées par l'enfant durant les premiers mois de la vie est influencée par :

- Le taux d'anticorps maternels acquis par transmission transplacentaire ;
- L'importance des stimulations antigéniques tant de la flore saprophyte que de la flore pathogène qu'il est appelé à rencontrer.

### ➔ Les IgG :

Le taux à la naissance est égal ou quelque fois supérieur à celui de la mère. La décroissance rapide des IgG maternelles ou cours du premier trimestre explique l'hypogammaglobulinémie observée de façon physiologique aux alentours de 2 à 3 mois.

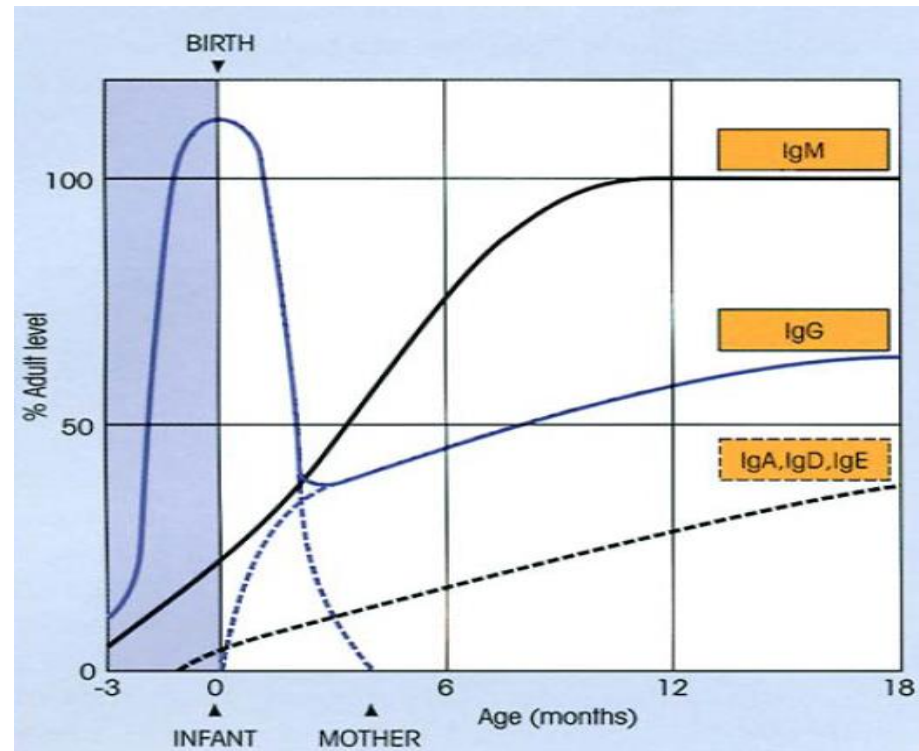
Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **deux ans**.

### ➔ Les IgM :

Le taux augmente régulièrement depuis la naissance pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **un an**.

### ➔ Les IgA, IgD, IgE :

Elles se développent plus lentement que les précédentes et n'atteignent les valeurs de l'adulte que vers la dixième année



## VII. SYNTHÈSE DES IMMUNOGLOBULINES

# Biosynthèse des immunoglobulines:

## 1. BASES GENETIQUES

on estime que le système immunitaire des mammifère peut générer plus de **10<sup>10</sup>** d'anticorps différents.

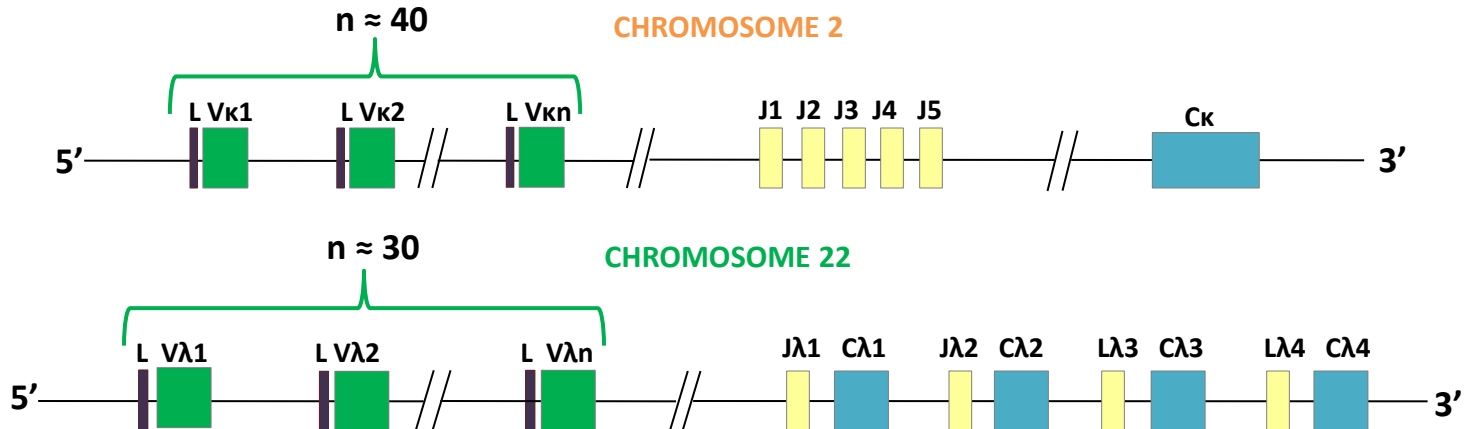
Cette énorme diversité de la structure des Ig doit nécessairement dériver d'un système génétique capable de créer cette innombrable diversité.

Les chaînes légères et lourdes sont codées par **trois familles multigéniques** distinctes localisées sur des chromosomes différents:

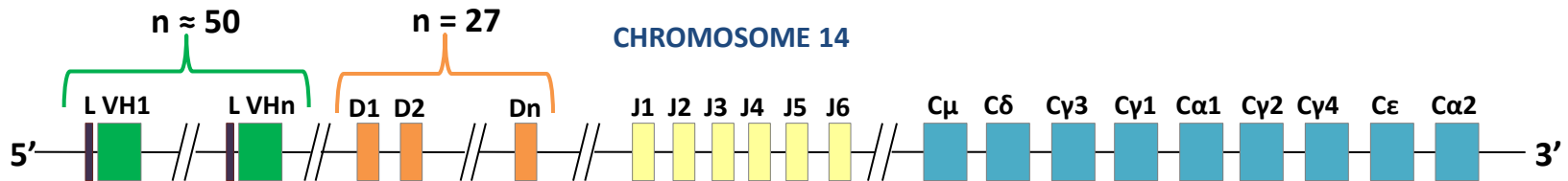
- chaînes  $\lambda$  → **chromosomes 22**
- chaînes  $\kappa$  → **chromosomes 2**
- chaînes lourdes → **chromosomes 14**

# Biosynthèse des immunoglobulines:

## 1. BASES GENETIQUES



Les familles multigéniques des **chaînes légères  $\kappa$  et  $\lambda$**  contiennent 3 groupes séparés d'exons :  
**V** , **J** (pour jonction) et **C** [V et J : codent pour la partie variable, C : code pour la partie constante]



La famille multigénique des **chaînes lourdes** contient 4 groupes séparés d'exons dénommés :  
**V**, **D** (pour diversité), **J** et **C** [V,D et J codent pour la partie variable, C codant pour la partie constante]

Organisation multigénique des gènes des Ig



# Biosynthèse des immunoglobulines:

## 1. BASES GENETIQUES

Les gènes fonctionnels des chaînes légères sont créés par le réarrangement au hasard des segments géniques du DNA de la lignée germinale survenant lors de la maturation des lymphocytes B.

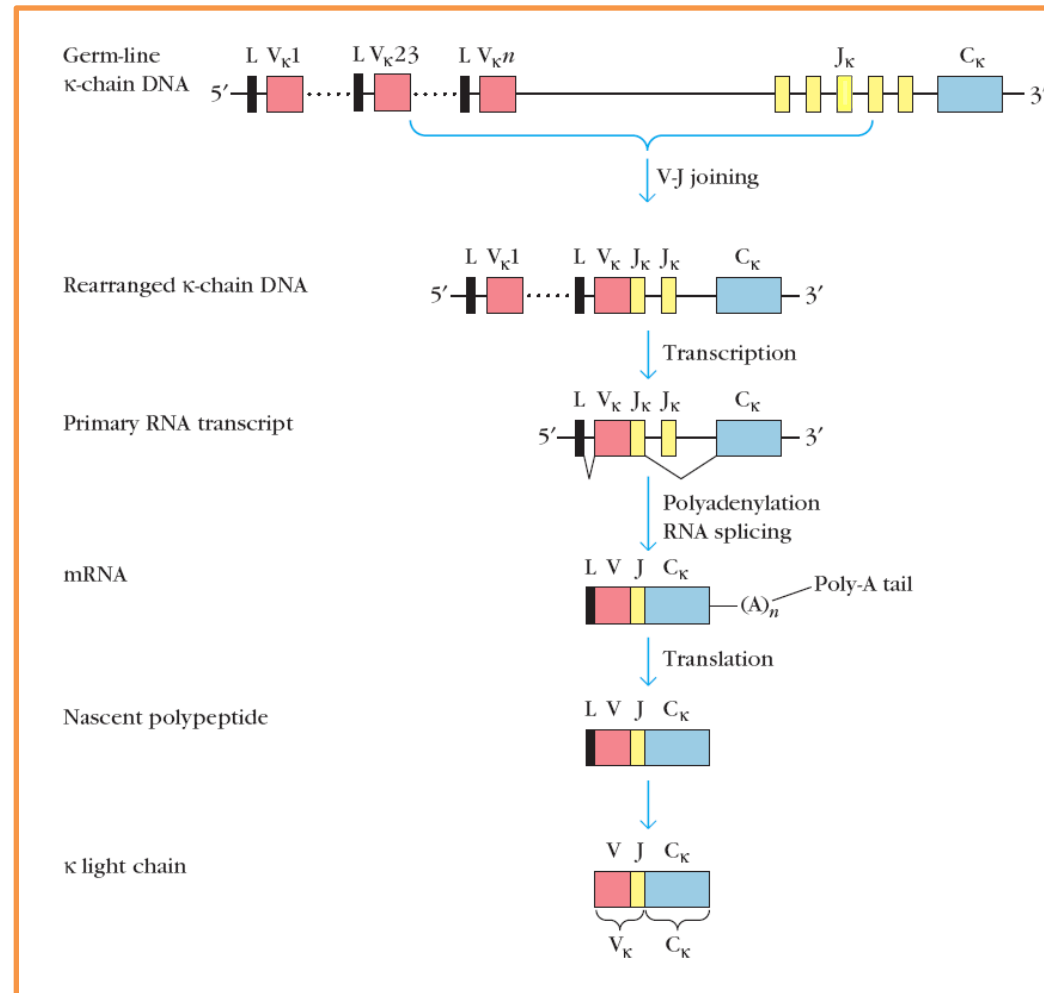
Au cours de ce réarrangement, **l'un des exons V s'accole à l'un des exons J** formant une **combinaison V-J**.

Ce gène fonctionnel est transcrit en ARN primaire

Cet ARN primaire donne naissance à un ARN messager après excision et épissage des introns.

Le ARNm est en suite traduit en chaîne légère.

Cas des chaînes légères :



# Biosynthèse des immunoglobulines:

## 1. BASES GENETIQUES

Dans le cas des chaînes lourdes, la création d'un gène fonctionnel nécessite **deux réarrangements successifs** :

- Un exon D se joint au hasard à l'un des exons J formant une **combinaison D-J**.
- Le segment **D-J se joint à l'un des exons V** pour créer un **gène fonctionnel** (

un ARNm inclue soit le transcrite **C $\mu$**  soit le transcrite **C $\delta$**  pour être ensuite traduit soit en **chaîne lourde  $\mu$**  soit en **chaîne lourde  $\delta$** .

Cas des chaînes lourdes :



# Biosynthèse des immunoglobulines:

## 1. BASES GENETIQUES

**Au cours de la maturation des LB (en dehors de toute stimulation antigénique) :**

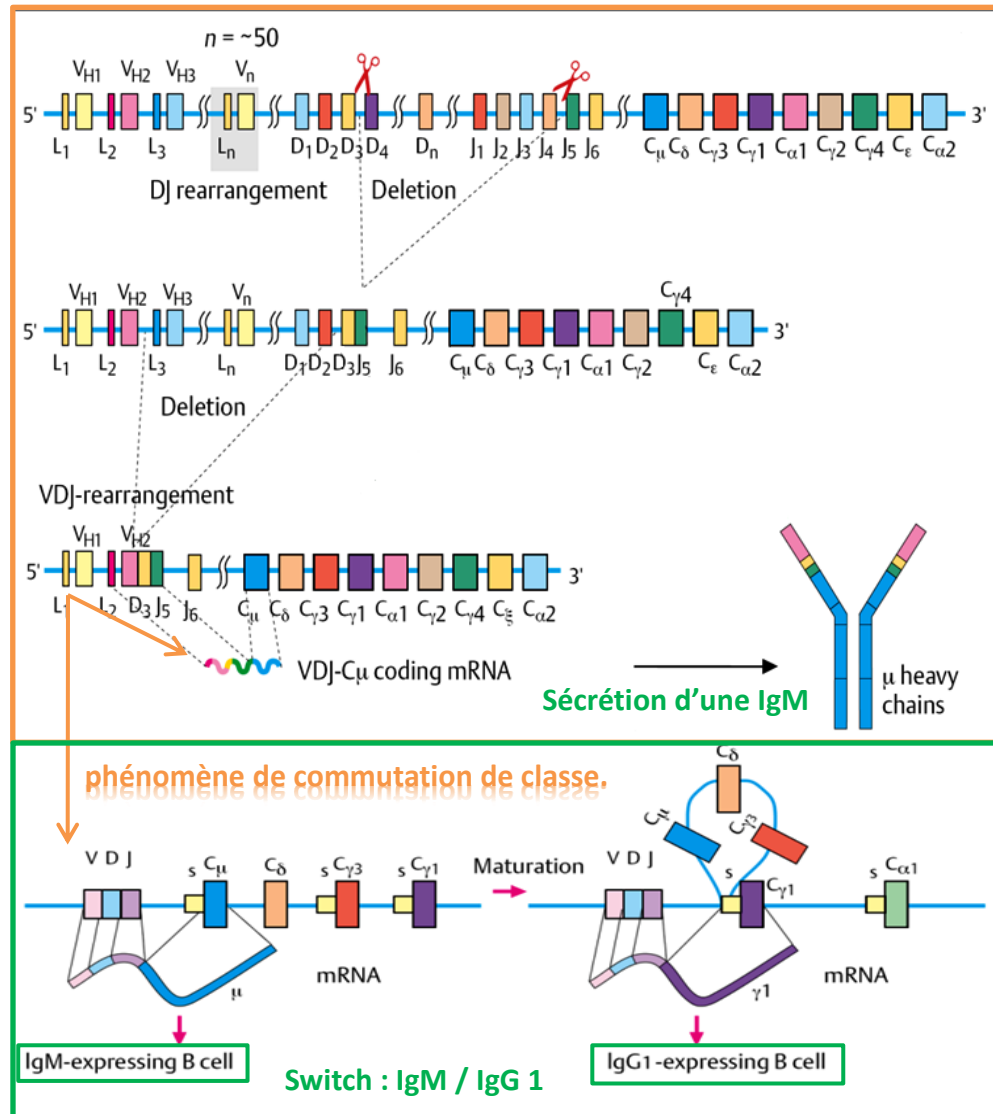
Les réarrangements des gènes des Ig (chaînes lourdes et légères) surviennent, aboutissant à des gènes fonctionnels codant les **Ig de surface** (IgD et IgM)

**Après stimulation antigénique**, le lymphocyte B mature subit une différenciation en **plasmocyte qui sécrète des anticorps**. Deux cas sont possibles :

- Sécrétion d'IgM.
- Sécrétion d'IgG, d'IgA ou d'IgE : C'est le **phénomène de commutation de classe (ou switch)**,

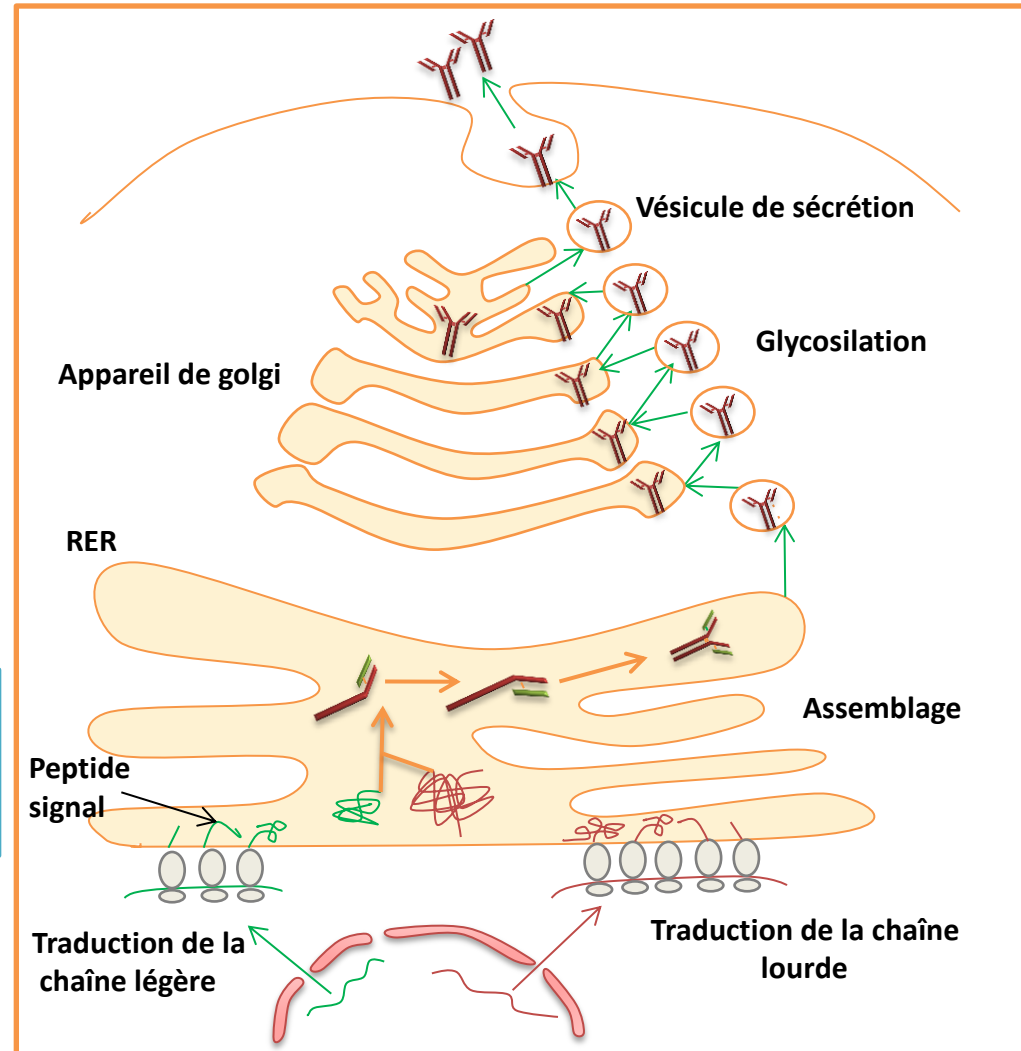
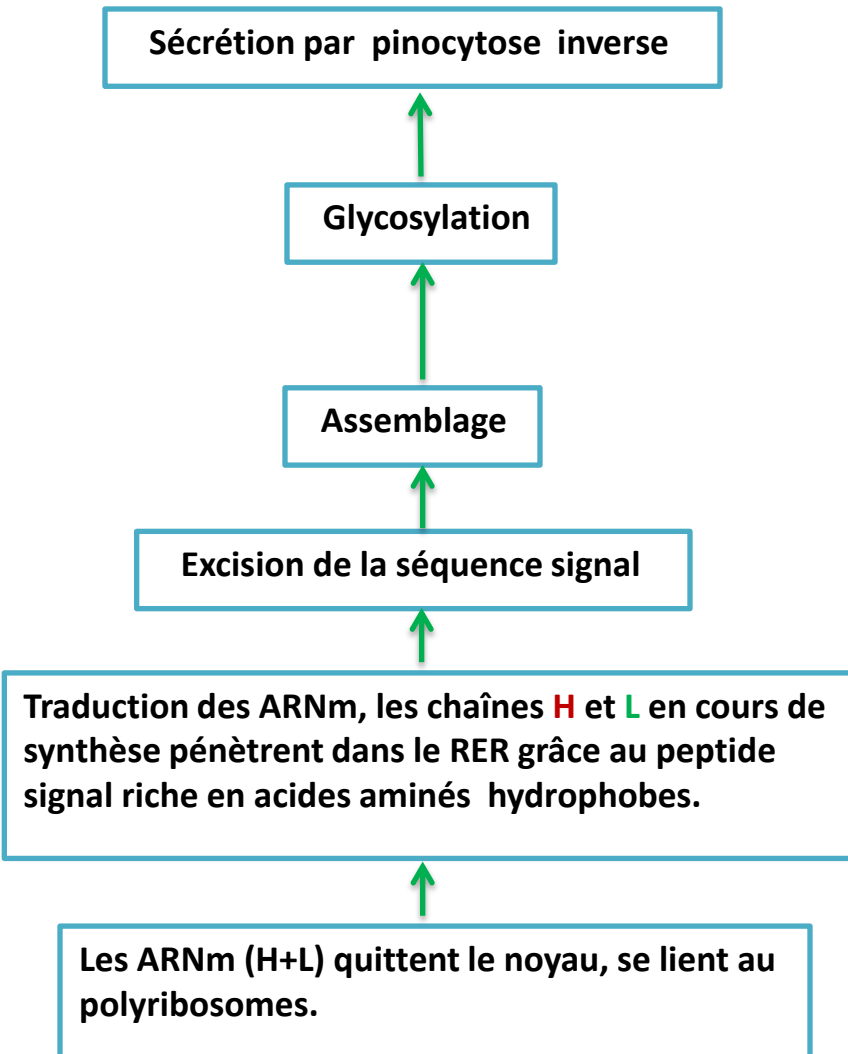
Durant ce processus, l'ADN de la chaîne lourde subit un réarrangement supplémentaire au cours duquel **l'unité V-D-J** peut être associée à l'un des exons CH. Il en résulte, une commutation :

- IgM/IgG,
- IgM/IgA,
- IgM/IgE.



# Biosynthèse des immunoglobulines:

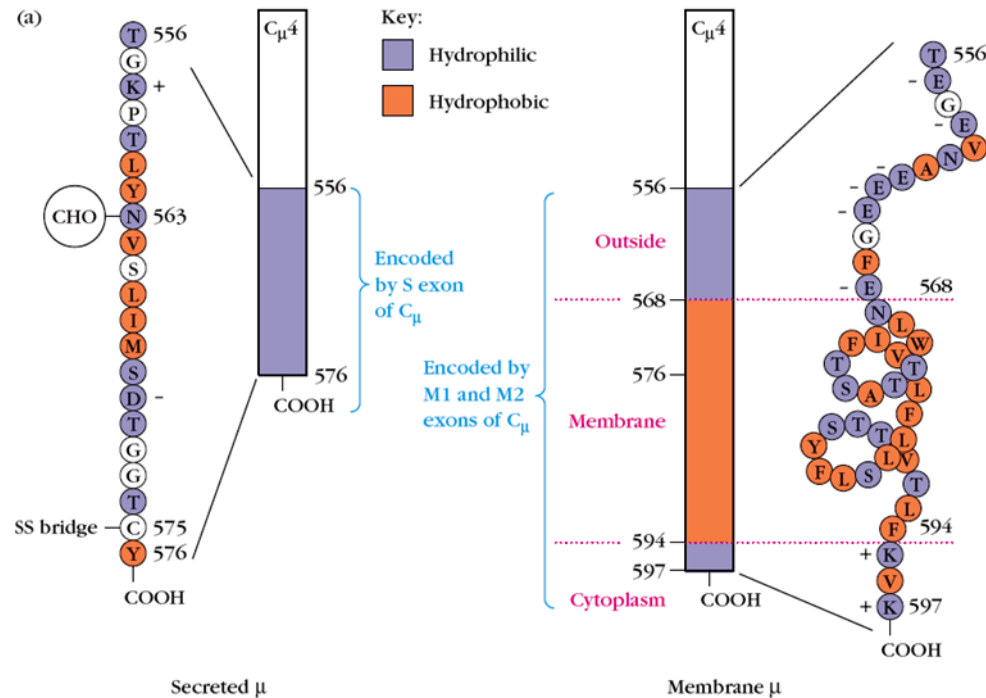
## Au Niveau Cellulaire



# Biosynthèse des immunoglobulines: (Cas particulier des Ig membranaires)

L'Ig de membrane produite par une cellule et qui lui sert de récepteur antigénique, est identique à l'Ig sécrétée par cette même cellule à l'exception d'une séquence d'acides aminés dans la partie C terminale des chaînes lourdes.

L'Ig de la membrane est donc plus long que son homologue sécrétée, les acides aminés supplémentaires servant à ancrer la molécule à la membrane cellulaire.



VIII. PRODUCTION DES Ac APRES STIMULATION ANTIGENIQUE :  
Réponse primaire / Réponse secondaire

## Biosynthèse des immunoglobulines: (Réponse primaire / Réponse secondaire)

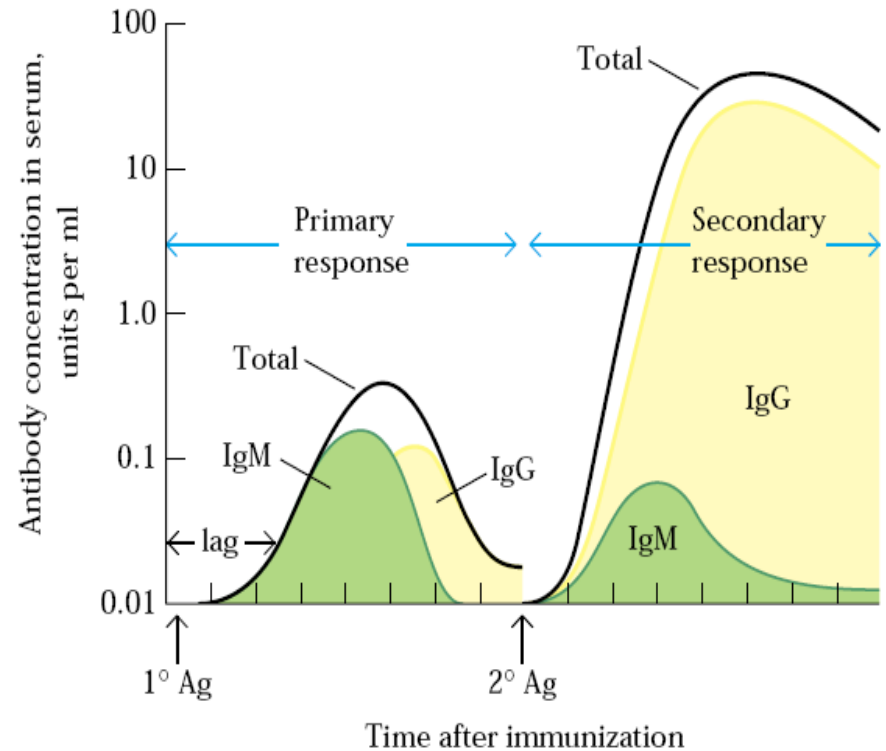
L'introduction d'un Ag donné donne lieu à deux types de réponses :

**La réponse primaire :** Survenant lors du premier contact avec l'antigène.

- **La réponse secondaire :** Survenant après un deuxième contact, ou lors des contacts ultérieurs avec l'antigène.

Ces deux types de réponse se distinguent par :

- L'isotype des Ac produits ;
- La quantité d'anticorps produits ;
- Le délai d'apparition des Ac ;
- L'affinité des Ac produits.



Réponse humorale primaire et secondaire

## Biosynthèse des immunoglobulines:

(Réponse primaire / Réponse secondaire)

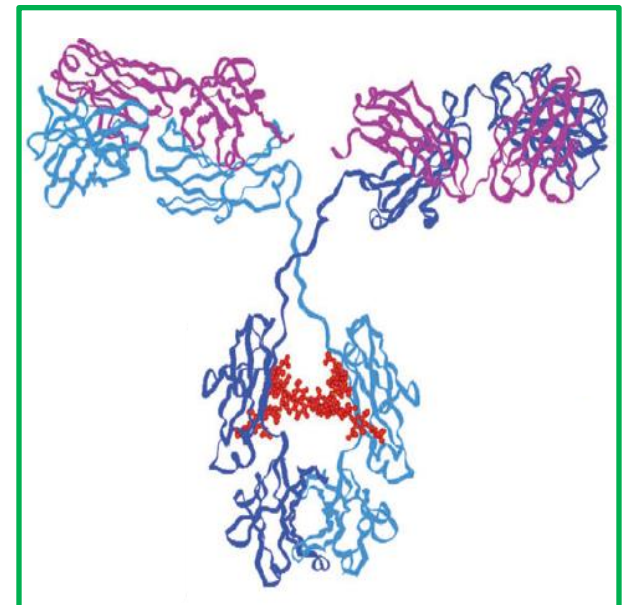
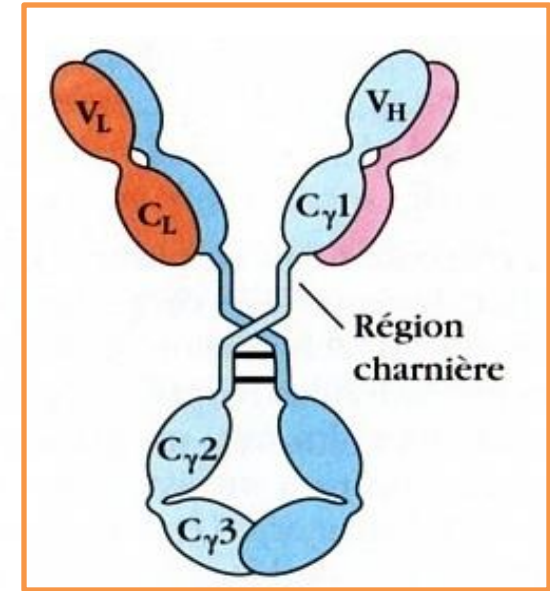
	Réponse primaire	Réponse secondaire
<b>Délai de réponse</b>	5 à 10 J	1 à 3 jours
<b>Amplitude de réponse</b>	Faible	100 à 1000 fois plus forte que la réponse primaire
<b>Isotype des Ac produits</b>	IgM > IgG	Prédominance des IgG dans certaines conditions : IgA, IgE
<b>Affinité des Ac produits</b>	Faible	Forte
<b>Nature des Ag Inducteurs</b>	Ag T dépendants et Ag T indépendants	Ag T indépendants
<b>Type d'immunisation nécessaire</b>	Haute dose d'Ag, de façon optimale avec des adjuvants	Faible dose d'Ag, sans besoin d'adjuvant
<b>LB répondeurs activés</b>	naïfs	Mémoire



Caractéristiques des différentes classes d'immunoglobines:

# LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

- Représentent **75 à 85 %** environ, des Ig sériques humaines.
- concentration sérique comprise entre **8 à 12 g/l**.
- Molécules monomériques formées par l'association de 2 chaînes lourdes  $\gamma$  (contenant 4 domaines) et 2 chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$ .

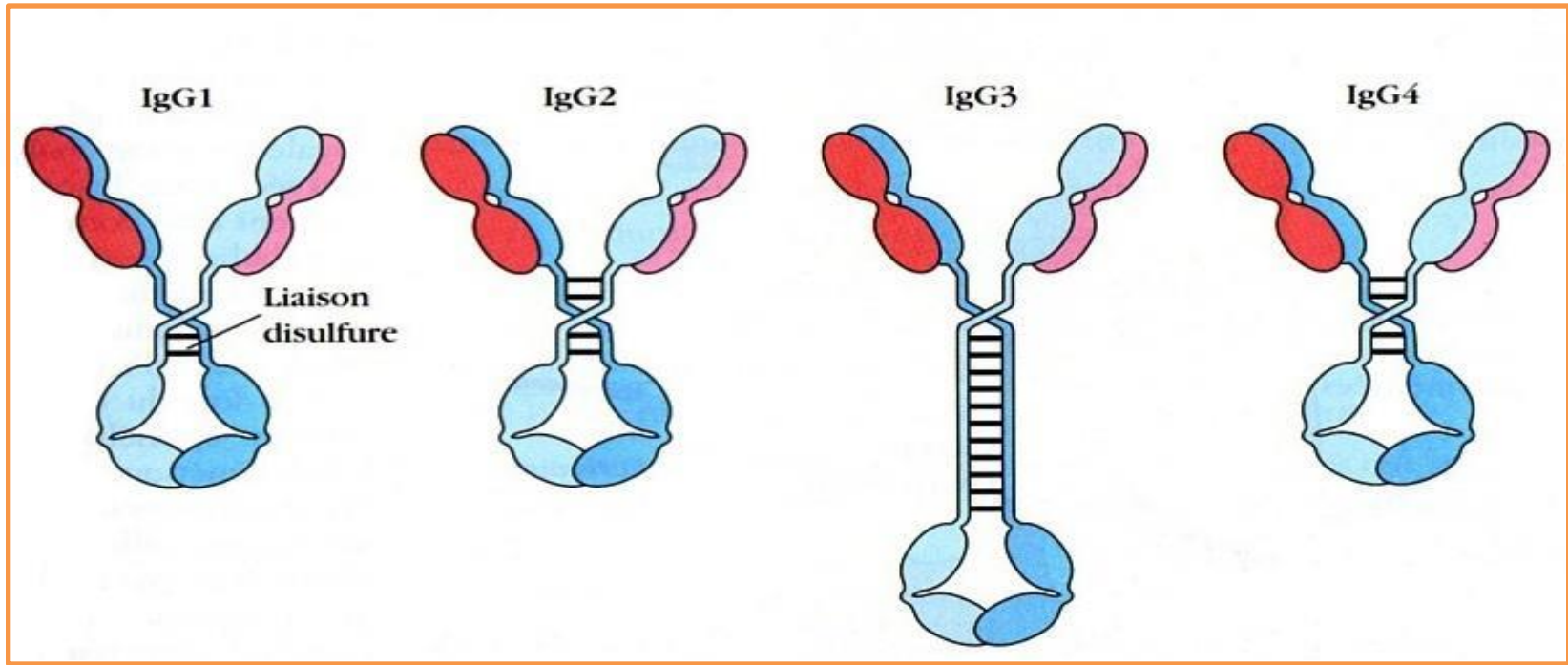


# LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

## Sous classes d'IgG

4 sous classes dénommées **IgG1, IgG2, IgG3, IgG4** se distinguant entre elles par :

- Des déterminants antigéniques de s/classe distincts et localisés dans la partie constante des chaînes lourdes (fragment Fc).
- Le nombre des ponts disulfure inter-chaînes lourdes localisés dans la région charnière.

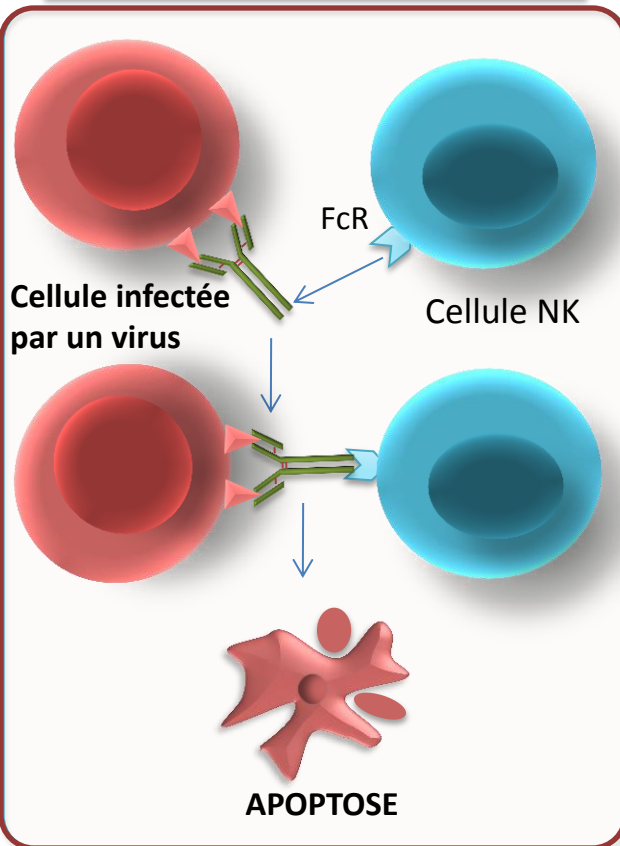


	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Distribution	70 %	18 %	8 %	4 %
½ vie (J)	23	23	8	23

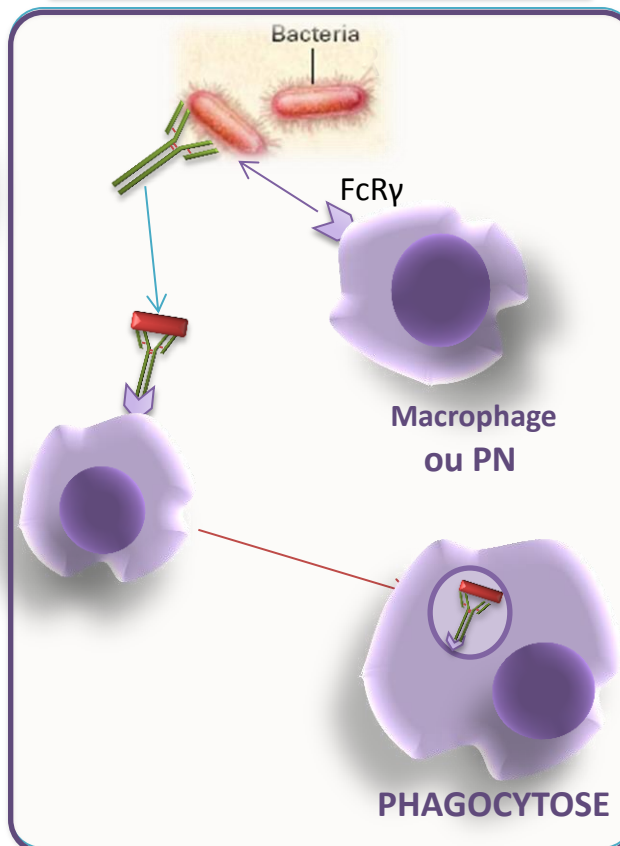
# LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

## Fonctions biologiques

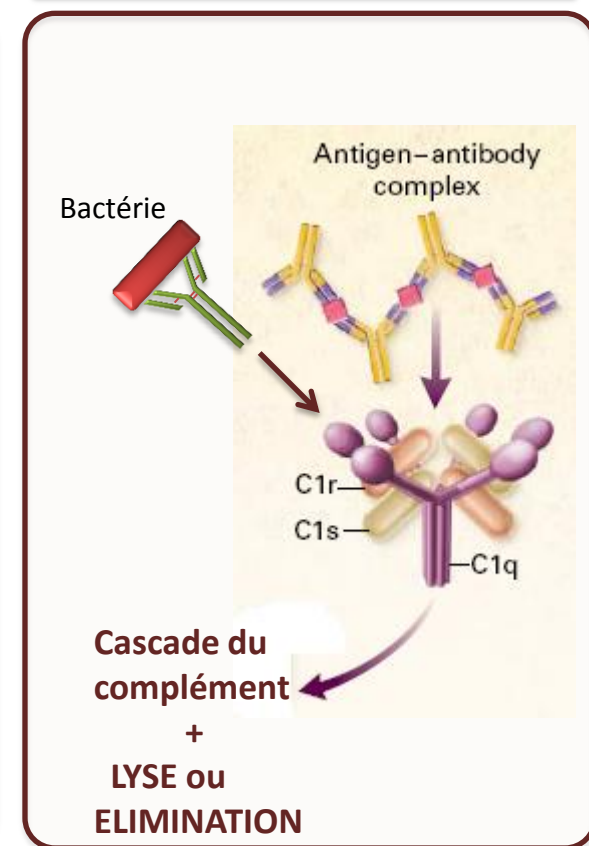
### ADCC



### Oponisation



### Activation du complément par la voie classique



# LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

## Fonctions biologiques

### Transfert placentaire

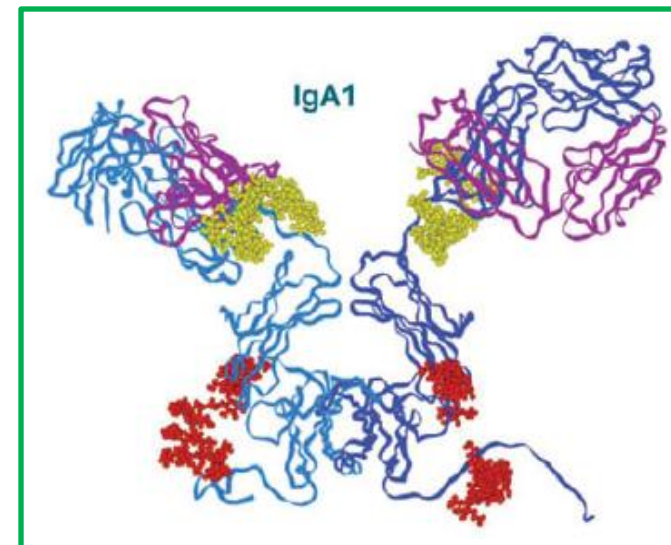
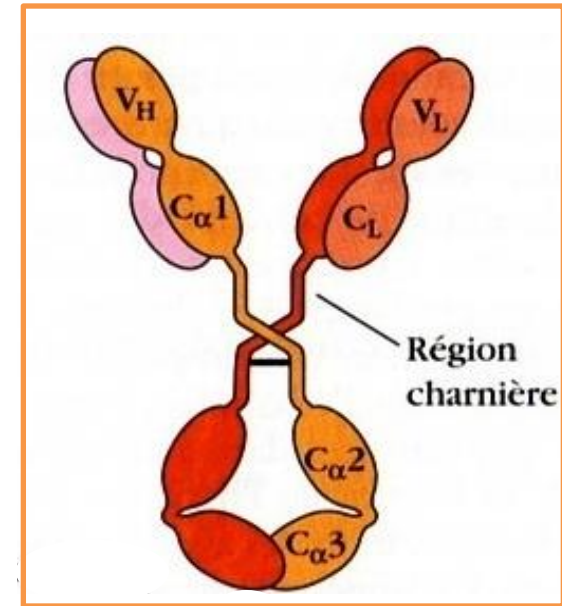
Les IgG sont les seules Ig à pouvoir traverser la barrière placentaire grâce à un site de traversée placentaire se trouvant sur les domaines CH2 et CH3 de la chaîne gamma.

Les IgG1, IgG3 et IgG4 passent facilement la barrière placentaire et jouent un rôle important dans la protection du fœtus au cours de son développement.

# LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

## Les IgA sériques

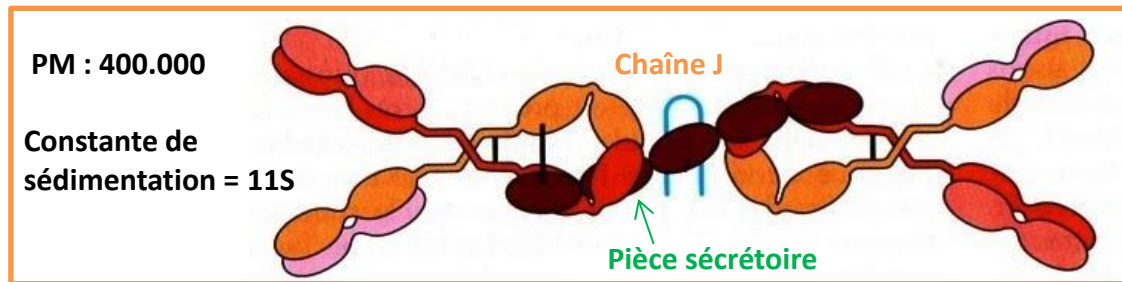
- Représentent **15%** environ des Ig circulantes.
- Concentration sérique de **2 à 4 g/l**.  
Proportion relativement faible due au catabolisme rapide ( $\frac{1}{2}$  vie = **6J**), la quantité quotidienne d'IgA synthétisée (**60 mg/kg/jour**) > IgG (30mg) > IgM (8mg), ce qui fait de cette protéine une « **Ig majeure** ».
- Monomères construits sur le modèle des molécules d'IgG : deux chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ), fixées à deux chaînes lourdes  $\alpha$ .
- Deux sous-classes : **IgA 1** (80 %) et **IgA2** (20 %), qui diffèrent entre elles par la structure de leurs chaînes  $\alpha$ .
- Elles ont tendance à se polymériser en formant des ponts disulfure entre des résidus cystéine des chaînes  $\alpha$ .



# LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

## Les IgA sécrétoires (IgAs)

→ Constituent chez l'Homme l'essentiel des Ig présentes dans la salive, les larmes, le colostrum, le lait, la bile, les sécrétions nasales, bronchiques et gastro-intestinales.



constitués de **deux molécules d'IgA** réunies par une **chaîne J** et associée à une glycoprotéine de PM = 80 Kd appelée **Pièce sécrétoire (SC)** :

➤ **La chaîne J (Joining)** : Glycoprotéine de jonction de PM = 16.000, synthétisée par les cellules productrices d'Ig et se liant à elles juste avant l'excrétion.

➤ **Le composant sécrétoire** : Synthétisé indépendamment des molécules d'IgA par les cellules épithéliales des surfaces muqueuses et glandulaires .

Le composant sécrétoire masque les sites sensibles au clivage par les protéases de la région charnière d'IgA lui permettant d'exister dans l'environnement muqueux riche en protéases.

# LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

## Fonctions biologiques

Les IgA :

Ne fixent pas le complément par la voie classique ;  
Ne traversent pas la barrière placentaire.

### IgA sériques :

Une grande variété de spécificités a été retrouvée pour les IgA sériques (antibactériens, antiviraux...) mais cette classe ne représente jamais la fraction essentielle correspondant à antigène précis.

### IgAs :

#### Rôle de barrière immune :

- Diminuent l'adhésion des bactéries (**salmonella, vibrio cholerae, neisseria gonorrhoeae ...**) aux muqueuses, facilitant, leur mélange au mucus et donc leur élimination.
- Neutralisent les virus (**virus de la poliomyélite**), en empêchant leur fixation sur les cellules cibles.
- En empêchant l'absorption d'immunogènes alimentaires non dégradés (protéines du lait, protéines du bœuf...) à travers le tractus gastro-intestinal et qui risquent de provoquer des réactions d'hypersensibilité de type I ou III.

#### Régulation de flore bactérienne :

Action bactériostatique en synergie avec la lactoférine ;  
Peuvent augmenter l'action bactériolytique du lysozyme.



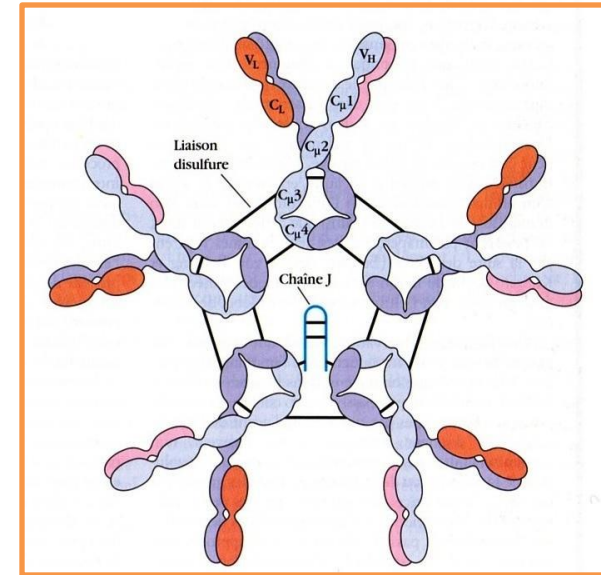
# LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

5 à 10 % de l'ensemble des Ig.

Concentration sérique moyenne = 2g/l.

Demi vie moyenne = 5 j

- Existent dans le sérum, sous forme de pentamère dont l'unité de base est constituée, sur le modèle des IgG, par deux chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) et par deux chaînes lourdes  $\mu$  qui comportent 5 domaines : CL, CH1, CH2, CH3 et CH4.
- Les 5 monomères sont reliés entre eux par des ponts disulfure et par des chaînes J, analogues à celles retrouvées dans les IgAs.
- Cette architecture particulière confère à la molécule une structure caractéristique en étoile, avec au bout de chacune des 5 branches, deux fragments Fab.
- Le nombre de sites actifs varie entre 5 et 10 selon la taille du déterminant antigénique complémentaire.



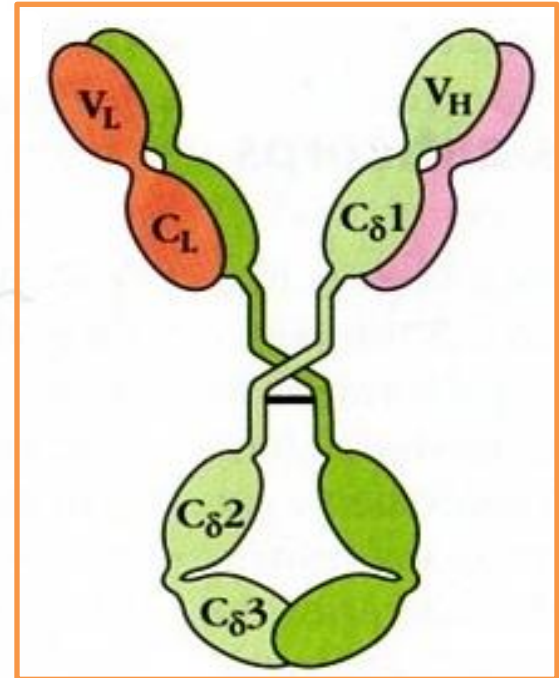
# LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

## Fonctions biologiques

- Apparaissent précocement au cours de la vie foétale.
- Les IgM sont les premiers anticorps à être synthétisés lors d'une réponse immunitaire humorale.
- Essentiellement confinées au compartiment intra-vasculaire (Ne diffusent pas bien en raison de leur grande taille)
- Particulièrement actives dans les processus suivants :
  - **Anticorps dits naturels** comme les iso-agglutinines intra vasculaires **anti-A** et **anti-B** des groupes sanguins ;
  - **Anticorps immuns** ( bactéries à Gram négatif) ;
  - **Auto-anticorps** (facteur rhumatoïdes, agglutinines froides).
- Macromolécules multivalentes constituant un édifice parfaitement adapté à la capture des gros antigènes,
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- Jouent un rôle accessoire important en tant qu'immunoglobuline de sécrétion.

## LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

- Découvertes par **ROWE** et **FAHEY** en **1965**.
- Les IgD ont la même structure générale que les IgG, avec les chaînes Lourdes  $\delta$  constituées de **4 domaines** et comportant **une très longue région charnière** d'environ 50 acides aminés.
- Taux sériques faibles (25 à 40 mg/l), moins de 1 % des Ig sériques.
- Demie vie très courte (3 jours en moyenne) en raison de leur tendance à la dégradation spontanée.



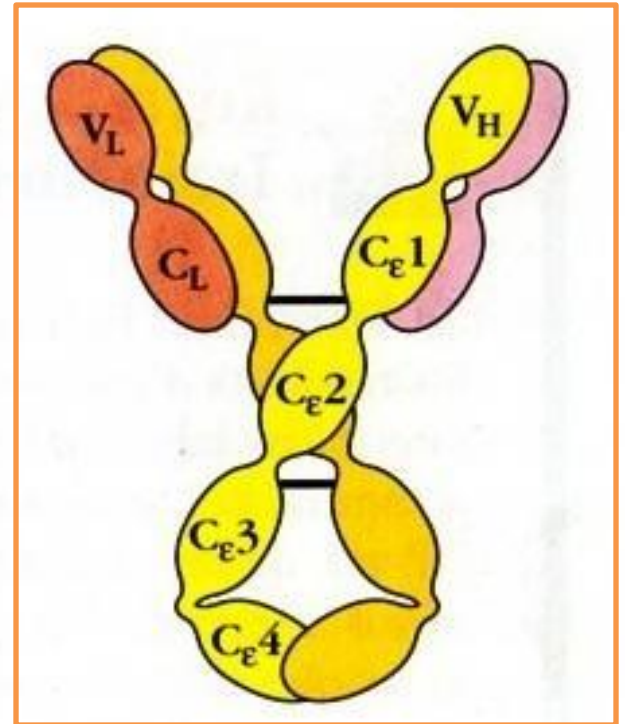
# LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

## Fonctions biologiques

- 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.
- En outre, elles semblent jouer un rôle facilitant dans la grossesse au cours de laquelle on trouve des taux sériques élevés.

## LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

- Dernière classe d'Ig à être découverte (**ISHIZAKA-1966**)
- Constituées, comme les autres Ig par deux chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ), et par deux chaînes lourdes  $\epsilon$ .
- Les chaînes  $\epsilon$  possèdent comme les chaînes  $\mu$ , **cinq domaines** dont un variable.
- Concentration très faible (**3 mg/l en moyenne chez l'adulte**).
- Demie vie très courte : **2 à 4 J**



# LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

## Fonctions biologiques

- ❑ Ne fixent pas le complément par la voie classique.
- ❑ Ne traversent pas la barrière placentaire.
- ❑ La propriété biologique la plus importante des IgE est leur capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce. On dit qu'elles sont **homocytotropes**. Cette particularité explique :

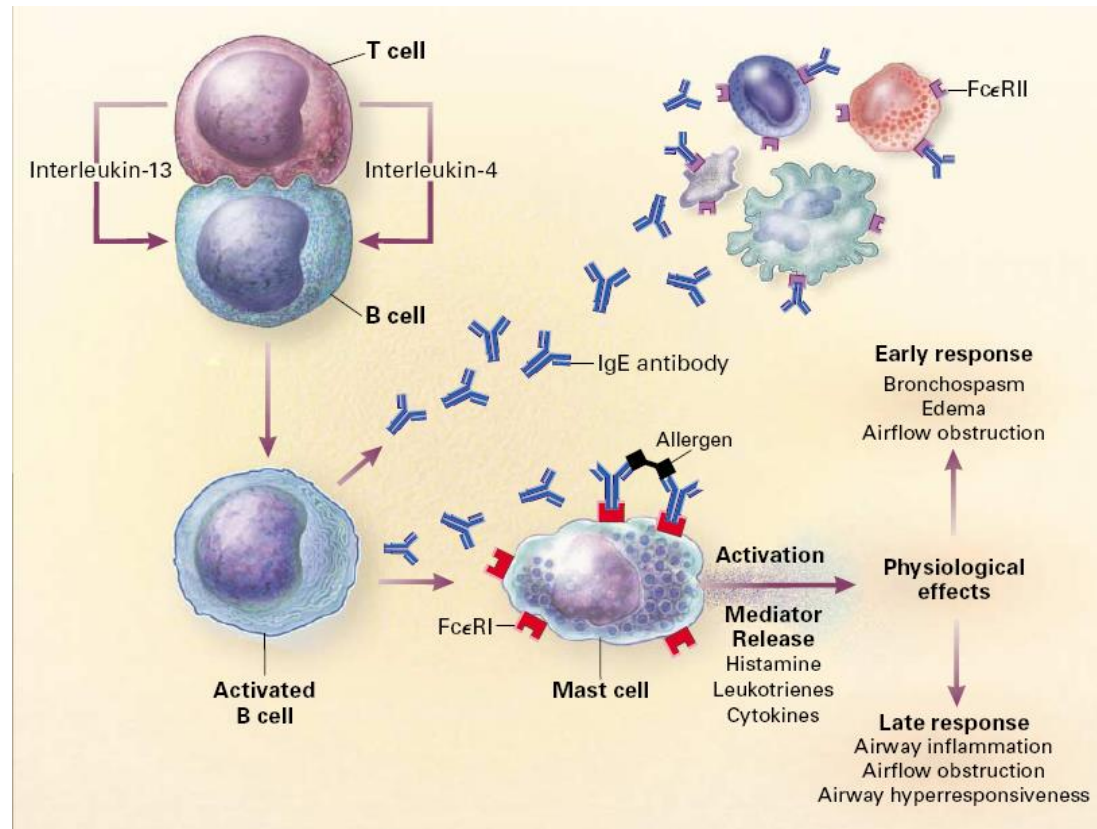
### → Le rôle des IgE dans les manifestations allergiques :

l'intérêt en pathologie de ces IgE réside dans la médiation des réactions atopiques chez l'Homme.

### → Le rôle cytotoxique des IgE :

Il s'agit d'une fonction de protection pour l'organisme contre certains parasites.

Les IgE contribuent à la destruction immune des parasites par le biais des polynucléaires éosinophiles.



## En résumé:

Les cinq classes d'Ig diffèrent par leur **capacité à effectuer les diverses fonctions effectrices**, par leur **concentrations sériques moyennes** et par leur **demi-vie**.

- **L'IgG**, la classe la plus abondante du sérum, particulièrement importante pour éliminer les antigènes par divers mécanismes ; elle est aussi la seule classe à pouvoir traverser la barrière placentaire.
- **L'IgM** sérique existe sous forme de pentamère ; en raison de sa valence élevée, l'IgM est plus efficace que les autres classes dans la neutralisation des virus, l'agglutination des bactéries, et l'activation du complément.
- L'IgA** est la classe prédominante des sécrétions externes, y compris le lait et le mucus.
- Dans ces sécrétions, l'IgA sécrétée existe sous forme de dimère (principalement) ou de tétramères unis par des liaisons disulfures à la chaîne J et au composant sécrétoire.
- L'IgD et l'IgE** sont les deux classes les moins abondantes du sérum. L'IgD (de concert avec l'IgM) est l'Ig membranaire des cellules B matures. L'IgE médie la dégranulation des mastocytes.

## En résumé

Propriété/Activité	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgE	IgD
Poids moléculaire	150.000	150.000	150.000	150.000	160.00-600.000	160.00-600.000	900.000	190.000	180.000
Composant de la chaîne lourde	$\gamma$ 1	$\gamma$ 2	$\gamma$ 3	$\gamma$ 4	$\alpha$ 1	$\alpha$ 2	$\mu$	$\epsilon$	$\delta$
Taux sérique normal (mg/ml)	9	3	1	0,5	3	0,5	1,5	0,003	0,03
Demi vie dans le sérum in vivo (jours)	23	23	8	23	6	6	5	2,5	3
Active la voie classique du complément	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Passé à travers le placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Présent sur la membrane des cellules B matures	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Se lie aux récepteurs du Fc des phagocytes	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Transfert à travers la muqueuse	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induit la dégranulation des mastocytes	-	-	-	-	-	-	-	++	-

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