

IMMUNOGLOBULINES

I - INTRODUCTION : Notre organisme est doté d'un système de défense (système immunitaire) veillant sur son intégrité. Il le défend contre les agressions exogènes (microorganismes) et surveille la prolifération cellulaire pathologique. Pour accomplir cette tâche, il dispose des mécanismes de lutte naturels (innés, non spécifique) et d'autres adaptatifs (acquis ou spécifiques). Ces derniers sont assurés par des effecteurs qui reconnaissent les antigènes d'une façon spécifique. Ces récepteurs spécifiques sont les TCR et les immunoglobulines (membranaires ou solubles).

II - DEFINITION : Les immunoglobulines sont des glycoprotéines sériques de liquide interstitiel des mammifères qui sont produites par les lymphocytes B (immunoglobuline membranaire) ou par les plasmocytes (immunoglobuline solubles). En général, elle est produite suite à une stimulation antigénique spécifique. Les immunoglobulines produites après une stimulation antigénique ou celles ayant des antigènes correspondants sont appelées les ANTICORPS.

III - STRUCTURE : En 1962, BODNEY PORTER proposa un modèle à quatre chaînes par molécule comportant deux chaînes polypeptidiques de 25 Kd chacune (chaînes légères) et deux chaînes polypeptidiques de 50 à 77 Kd (chaînes lourdes). Chaque chaîne contient des ponts disulfures intra-caténaux qui leur donnent une forme de boucle ou domaines. Chaque domaine comporte 110AA environ. Toute protéine adoptant cette forme fait partie de la famille de superfamille des immunoglobulines.

La comparaison des séquences de plusieurs chaînes légères ou lourdes de même type entre elles a montré que chacune d'elles a deux régions ; la partie N terminale est variable et la C terminale est constante. Les chaînes polypeptidiques d'une immunoglobuline se lient entre elles par des ponts disulfures inter-caténaux. La combinaison de la partie variable de la chaîne légère avec celle de la chaîne lourde constitue le site de fixation spécifique pour l'antigène : PARATOPE.

IV - CLASSES ET SOUS CLASSES DES IMMUNOGLOBULINES : Chez les mammifères, on distingue cinq classes des immunoglobulines (IgG, IgM, IgA, IgE et IgD) qui se différencient par leur Φ , la demi-vie, le nombre de domaines constants et le rôle des parties constantes. Les classes et les sous-classes sont terminées par les types de chaînes lourdes ; chacune de ces chaînes est codée par un gène différent.

1-Immunoglobuline G (IgG) : c'est une glycoprotéine constituée de deux chaînes lourdes (γ) et deux chaînes légères (κ ou λ). Elle représente 70 à 75% des immunoglobulines totales avec une concentration de 10 à 18 g/l. Elle regroupe quatre sous-classes : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 et qui représentent 66%, 23%, 7% et 4% d'IgG respectivement. La différence entre elles se réside dans la région charnière et dans le nombre des ponts disulfures. La demi-vie de ces immunoglobulines est de 21 jours, sauf pour les IgG3 qui est de 7 jours. Leur constante de sédimentation est de 7 S et avec un PM de 146 Kd. Les IgG (1, 2, 3) fixent le complément. Seulement les IgG1 et IgG3 qui peuvent traverser le placenta. La chaîne γ est constituée de 3 domaines constants et un variable. Mais toutes les chaînes légères ne sont formées que de deux domaines, un constant et un variable.

2- Immunoglobuline A (IgA) : c'est une glycoprotéine se présentant sous deux formes, une forme monomérique constituée de deux chaînes lourdes (α) et deux chaînes légères (κ ou λ) et représente 80% des IgA sériques. La deuxième forme est majoritaire dans les sécrétions (lait, la salive...). Elle est dimérique de 385 Kd et 11 S. elle contient la chaîne J de 15 Kd plus un composant sécrétoire de 70 Kd. Les IgA regroupent deux sous-classes : IgA1 qui se trouve, surtout, sous forme sérique et IgA2 qui se trouve, surtout, sous forme sécrétoire. La concentration d'IgA sériques est de 1 à 4,5 g/l. Elles ne fixent pas le complément et ne traversent pas le placenta. La chaîne α est constituée de 3 domaines constants et un variable.

3 -Immunoglobuline M (IgM) : c'est une glycoprotéine de 900 Kd et 19 S. Habituellement, elle est pentamérique et constituée de 10 chaînes lourdes (μ) et 10 chaînes légères (κ ou λ) identiques. Elle représente 10% des immunoglobulines sériques. Les sous-unités se lient entre elles par des ponts disulfures et la chaîne J (jonction). La chaîne μ contient quatre domaines constants et un variable. L'IgM membranaire est monomérique contenant une séquence hydrophobe supplémentaire qui lui permet de s'ancrer à la membrane cytoplasmique. Cette molécule constitue le récepteur spécifique de l'antigène sur le lymphocyte B (BCR). Elle est associée à deux molécules $Ig\alpha$ (CD79a) et $Ig\beta$ (C79b) qui sont responsables de la

transduction du signal après une stimulation antigénique.

4- Immunoglobuline D : c'est une glycoprotéine constituée de deux chaînes lourdes (δ) et deux chaînes légères κ (κ ou λ) identiques. Elle représente 10% des Ig sériques. Elle existe sous deux formes ; la forme sérique qui est soluble et la forme membranaire qui constitue avec les IgM membranaire les BCR des lymphocytes B mature. Elle est la plus sensible à la protéolyse. Les chaînes lourdes δ ne se lient entre elles que par un pont disulfure. Elle est de 184 kd, 7 S et une demi-vie de 3 jours. La concentration sérique est de 0,05 à 0,4g/l. la chaîne lourde comporte trois domaines constants et un variable.

5- Immunoglobuline E : c'est glycoprotéine de 190 Kd et 8S avec une demie de vie de 3 jours. Elle est constituée de deux chaînes lourdes (ϵ) et deux chaînes légères (κ ou λ). Sa concentration sérique est de 0,003 g/l. La plupart des IgE se trouvent fixer sur les basophiles et les mastocytes par des récepteurs spécifiques à la partie constante (RFC ϵ I). Elle ne fixe pas le complément et ne traverse pas le placenta. C'est une Ig thermolabile.

V- PROPRIETES ANTIGENIQUES : une immunoglobuline peut induire une réponse immunitaire adaptative (production des anticorps). Donc elle a les propriétés d'antigène. Les anticorps produits sont dirigés contre les divers déterminants antigéniques localisés sur la partie constante ou la partie variable. Il existe trois groupes de déterminants antigéniques des chaînes légères ou des chaînes lourdes définissent l'iso type, l'allo type et l'idiotype.

1- Isotypie : c'est les propriétés de déterminants antigéniques qui définisse les classes et les sous classes des immunoglobulines d'une même espèce. Elle est portée par la partie constante.

2 - Allotypie : c'est les propriétés de déterminants antigéniques qui différencient les différents individus au sein d'une même espèce. Elle est portée par la partie constante.

3 - Idiotypie : c'est les propriétés de déterminants antigéniques qui différencient les immunoglobulines de même isotype et de même allotype chez un individu . Elle est portée par la partie variable.

VI - DIGESTION ENZYMATIQUE: l'étude biochimique d'une macromolécule nécessite presque toujours de la scinder en petits fragments qui seront mieux accessibles à l'analyse. Pour les Ig la méthode la plus utilisée est le clivage enzymatique.

**** La PAPAINE** : est une enzyme protéolytique, purifiée du latex de carica papaya. Elle clive la molécule d'Ig en trois fractions ; deux fragments conservent la propriété de se lier à l'antigène : 2 Fab ; le troisième fragment a la capacité de se cristalliser : Fc.

**** La PEPSINE** : est une enzyme extraite de la muqueuse gastrique du porc. Elle clive la molécule d'Ig en deux fractions . La première reconnaît l'antigène et se combine avec lui : (Fab)'2 et la deuxième a la capacité de se cristalliser : Fc.

VII /GENETIQUE DES IMMUNOGLOBULINES : chaque chaîne d'immunoglobuline est codée par plusieurs gènes. La partie constante est codée par un seul gène pour une chaîne donnée par contre la partie variable est codée par plusieurs gènes de type différents. Les gènes codant par les chaînes kappa se localisent sur le chromosome 2. La partie constante est codée par un gène mais la partie variable est codée par plusieurs gènes. Il ya deux groupes de gènes qui codent pour la partie variable de la chaîne κ . Les gènes V qui contiennent 76 gènes dont 37 gènes et les gènes J contenant 5 gènes. Au cours de la maturation de lymphocytes B, les gènes de la partie variable subissent un réarrangement (sélection et combinaison aléatoire des gènes de la partie variable) où il y aura l'émergence d'un seul gène de chaque type codant pour la partie variable qui vont se combiner au gène codant pour la partie constante. Certains déficits immunitaires combinés sévères sont dus à un défaut de ce processus. Les gènes codant pour les chaînes lambda sont localisés sur le chromosome 22. Les parties variables sont codées par 35gènes V et 6 gènes J. les parties constantes sont codées par un seul gène constant. Comme pour les gènes codant pour la chaîne kappa ceux codant pour la chaîne lambda subissent aussi un réarrangement. Tous les gènes codant pour les chaînes lourdes se localisent sur le chromosome 14. Les gènes qui codent pour les parties variables se situent dans la région 5' et ceux qui codent pour les parties constantes se situent dans la région 3' . trois groupes de gènes codent pour les parties variables des chaînes lourdes. Ces gènes contiennent plus de 50 gènes V, 30 gènes D et 6 gènes J. Ces gènes subissent aussi un réarrangement au cours de la maturation de lymphocytes B. Les gènes qui codent pour les parties constantes existent tous dans le lymphocyte B mature mais on n'a que la chaîne mu et la chaîne delta qui sont exprimées. Après l'activation cellulaire et la différenciation de lymphocytes B en plasmocytes, il aura une commutation isotypique qui aboutit à l'expression des autres gènes constants. Les gènes qui codent pour les parties constantes sont constitués de plusieurs exons, chacun code pour domaine . Les lymphocytes B matures n'expriment que les IgM et les IgD sur leur membrane parce que le gène delta succède le gène mu et il n'est pas précédé par la séquence S "Switch" ; et tous les autres gènes constants sont précédés par telle séquence qui joue un rôle primordial dans la commutation isotypique.

VIII - ROLES BIOLOGIQUE : la dualité structurale univoque une dualité fonctionnelle. Une molécule d'immunoglobuline est constituée d'une partie variable, représenté e par le fragment Fab qui constitue le site de fixation de l'antigène sur l'anticorps; ce dernier est appelé le PARATOPE. Donc la partie variable est responsable de la reconnaissance de l'antigène et la réaction avec lui. La partie constante représentée par le FC, joue plusieurs rôles :

(1) Activation du complément (IgG1, IgG2, IgG3) par la voie classique. (2) liaison à des récepteurs portés par les cellules dérivées de la lignée hématopoïétique (cytophilie ou cytotropie). Les IgG ont trois récepteurs : le RFC γ I ou CD 64, le RFC γ II ou CD 32 et le

RFC γ III ou CD 16. Ils fixent surtout les IgG 1 et IgG 3. Ils sont exprimés par monocytes, les macrophages, les polynucléaires, les NK et les CTL. Les IgE possèdent deux récepteurs : le RFC ϵ I qui est exprimé par les mastocytes et les basophiles et le RFC ϵ II ou CD23 qui est exprimé par la majorité des cellules sanguines (monocyte ; polynucléaire, lymphocytes, plaquettes ...). (3) le catabolisme des immunoglobulines dont la vitesse est régulée par le Fc et plus précisément par le CH2. (4) certaines isotypes des immunoglobulines ont la propriété de traverser des cellules (trans cytose). Les IgA sont sécrétées dans sécrétions exocrines et les IgG sont sécrétées dans le liquide interstitiel.

IX - REPONSE IMMUNITAIRE : le premier contact de l'antigène Avec l'organisme active les cellules immunitaires (lymphocytes T et B) et induit une réponse immunitaire primaire qui se caractérise par :

- La phase de latence dure plusieurs jours
- Le taux des Ig est légèrement augmenté puis se décline rapidement
- L'isotype est IgM

Le deuxième contact induit une réponse immunitaire secondaire qui se caractérise par :

- La phase de latence est très courte
- le taux des Ig est très élevé
- l'isotype est IgG surtout avec aussi des IgA et IgM

X- EVOLUTION CHRONOLOGIQUE DES IMMUNOGLOBULINES CHEZ L'ETRE HUMAIN: la production de certaines chaînes constituant les molécules des Ig se fait dès les premières semaines embryonnaires. L'expression de la chaîne J et la chaîne mu se débute dès la 6^{ème} et les 7^{ème} semaines; et la chaîne gamma dès la 12^{ème} semaine. L'embryon est protégé par les Ig maternelles d'isotype IgG ayant la capacité de traverser le placenta. Il peut produire ses propres Ig d'isotype IgM après la naissance en subissant une maturation. le système immunitaire peut produire d'autres isotypes .

XI - VARIATION PHYSIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUES : le taux des immunoglobulines varie selon l'âge et le sexe. Dans la pathologie, on note une augmentation dans le cas des infections, de processus inflammatoires auto-immuns , des gammopathies monoclonales et des proliférations malignes. La diminution du taux des Ig est observé en cas de déficits immunitaires , défaut de synthèse et les déperditions (rénales , digestives , brulures...) .

II / APPLICATIONS :

Diagnostic :

- Recherche des antigènes solubles ou particuliers (invitro)
- Immuno- scintigraphie (invivo)
- Serodiagnostic

Thérapeutique

- Sérothérapie
- IGIV.

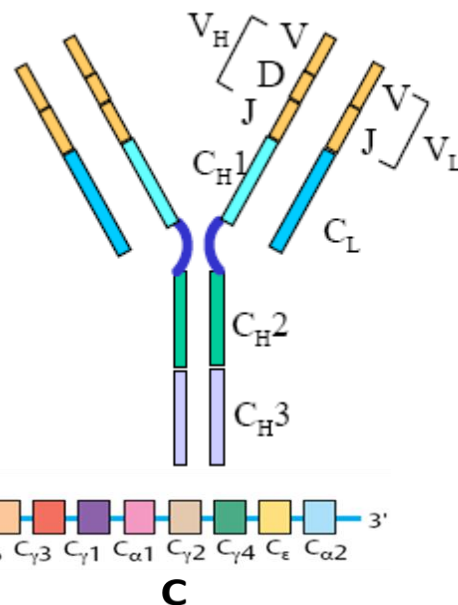


Fig1 : structure des immunoglobulines

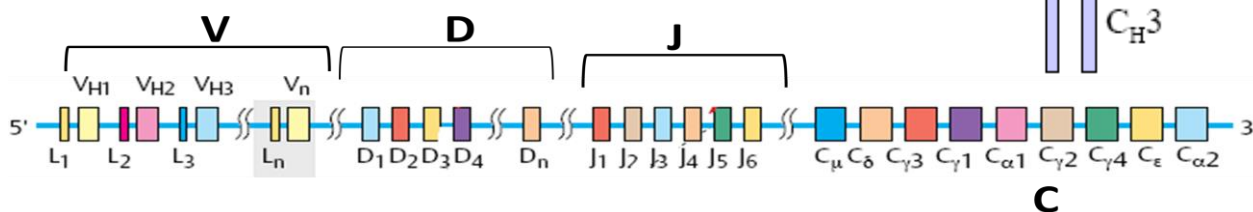


Fig2: Chromosome 14, gènes des chaînes lourdes

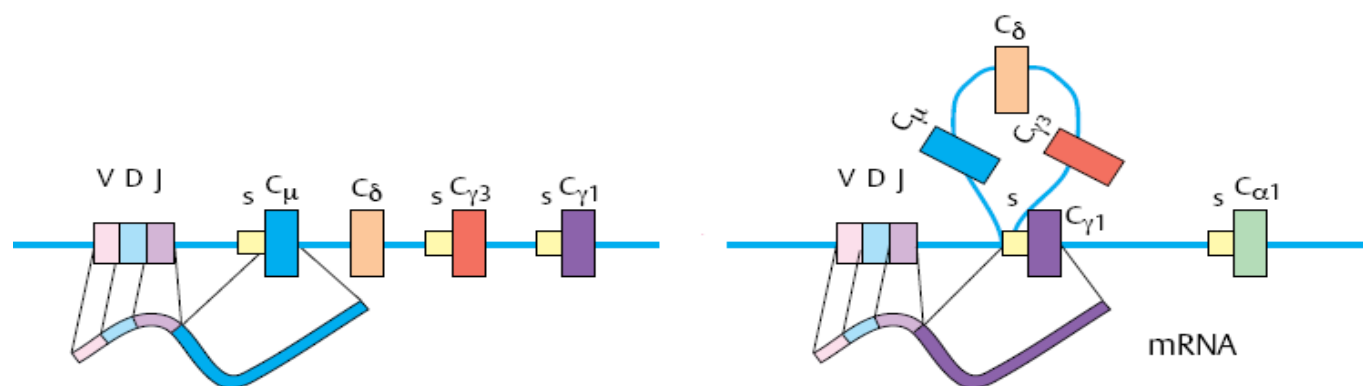


Fig3 : commutation isotypique (Switch)