

L'IMMUNOGLOBULINE A

Dominique L. Delacroix

Chargé de recherches,
Fonds national de la
recherche scientifique,
Bruxelles.

Jean-Pierre Vaerman

Professeur à l'université
catholique de Louvain,
Faculté de médecine,
unité de médecine expé-
rimentale.

ADRESSE

D. L. Delacroix, J. P. Vaerman :
MEXP, International Institute of
Cellular and Molecular Pathology,
75, av. Hippocrate, B-1200 Bruxel-
les, Belgique.

L'immunoglobuline A (IgA) fut la 3^e classe d'Ig à être identifiée chez l'homme. Primitivement isolée à partir du sérum, l'IgA fut longtemps considérée comme une composante mineure des Ig circulantes et se fit surtout connaître comme principale classe d'Ig des sécrétions externes et du système immunitaire associé aux muqueuses et aux glandes exocrines [1]. En effet, la concentration d'IgA au sein des sécrétions externes est environ 6 fois supérieure à celle de l'IgG, tandis que l'image inverse s'observe dans le plasma (IgG/IgA \approx 6). Le système immunitaire responsable de la production de l'IgA des sécrétions externes [2] s'individualise nettement par rapport au système responsable de la production des Ig plasmatiques. L'IgA sécrétoire est produite essentiellement sous les surfaces épithéliales externes, au sein même de la *lamina propria* des muqueuses et glandes. Ces tissus sont peuplés d'un grand nombre de plasmocytes à IgA représentant la progéniture différenciée de cellules B primitivement stimulées dans les plaques de Peyer (PP) intestinales (ou de leur équivalent respiratoire) par les antigènes de l'environnement en contact avec les surfaces muqueuses. Continuellement informé du contenu antigénique des lumières externes, et répondant à cette information par une sécrétion active d'anticorps IgA vers la lumière, le système IgA sécrétoire se situe donc à l'avant-garde des mécanismes de défense immunitaire. Sans mettre à contribution les autres mécanismes de défense humorale, il oppose une barrière spécifique aux microorganismes, toxines et substances étrangères antigéniques qui menacent sans cesse ces larges surfaces d'échange obligées que sont nos muqueuses. Par sa structure, l'IgA s'avère particulièrement bien adaptée à cette mission de protection externe. Le domaine CH₃ de sa chaîne lourde possède la séquence d'acides aminés indispensable à la liaison avec la chaîne J. Cette particularité, partagée uniquement avec l'IgM, permet la synthèse plasmocytaire d'IgA polymérique douée d'une forte affinité pour le composant sécrétoire (CS) [3]. Cette dernière glycoprotéine est synthétisée par les cellules épithéliales à la surface desquelles elle agit comme récepteur membranaire initiant le transport endocytotique des Ig polymériques, surtout des anticorps IgA polymériques (IgA-p), vers les lumières. On ne sait encore si, en pathologie, une absence totale de CS existe, ni si elle s'accompagne de problèmes immunitaires. Un seul cas, douteux, a été rapporté. Lorsqu'elle est combinée au CS (qui est sacrifié car

RÉFÉRENCES

1. Hercmans JF. Immunoglobulin A. In : Sela M, ed. *The Antigens II*. New York : Academic Press, 1974; 365-522.
2. Bienenstock J, Befus AD. Mucosal immunology. *Immunology* 1980; 41: 249-70.
3. Brandtzaeg P, Prydz H. Direct evidence for an integrated function of J chain and secretory component in epithelial transport of immunoglobulins. *Nature* 1984; 314: 71-3.
4. Pfaffenbach G, Lamm M, Gligli I. Activation of the guinea pig alternative complement pathway by mouse IgA immune complexes. *J Exp Med* 1982; 155: 231-47.
5. Delacroix DL, Elkon KB, Geubel AP, Hodgson HF, Dive C, Vaerman JP. Changes in size, subclass and metabolic properties of serum immunoglobulin A in liver diseases and in other diseases with high serum immunoglobulin A. *J Clin Invest* 1983; 71: 358-67.
6. Kutteh WH, Prince SJ, Messtecky J. Tissue origins of human polymeric and monomeric IgA. *J Immunol* 1982; 128: 990-5.
7. Socken DJ, Simms ES, Nagy BR, Fisher MM, Underdown BJ. Secretory component-dependent hepatic transport of IgA antibody-antigen complexes. *J Immunol* 1981; 127: 316-9.
8. Vaerman JP. Comparative immunochemistry of IgA. *Res Immunochim Immunobiol* 1973; 3: 93-161.
9. Delacroix DL, Hodgson HJF, McPherson A, Dive C, Vaerman JP. Selective transport of polymeric IgA in bile. Quantitative relationships of monomeric and polymeric IgA, IgM and other proteins in serum, bile and saliva. *J Clin Invest* 1982; 70: 230-41.

il reste lié à l'IgA dont il assure le transport), l'IgA-p s'avère particulièrement résistante aux enzymes protéolytiques présentes en abondance dans les fluides muco-membranaires externes. De plus, contrairement à l'IgG et l'IgM, l'IgA n'active guère les voies du complément lorsqu'elle forme des complexes immuns [4]. Elle peut donc exercer son activité d'anticorps au sein des muqueuses sans activer la cascade de réactions inflammatoires physiologiquement associées à l'activation du complément et susceptibles d'altérer l'intégrité des barrières épithéliales. On ignore si la tendance des IgA à former des complexes non-immuns avec l'albumine, l' α_1 -microglobuline et l' α_1 -antitrypsine, possède une signification biologique. Ces derniers viennent d'être incriminés dans la genèse de certaines polyarthrites.

Comme le soulignent les articles de JC Rambaud (p. 350) et de M Seligmann (p. 358), les questions posées par le fonctionnement du système IgA restent nombreuses. Il est frappant de constater que l'essentiel des cellules B stimulées au niveau des PP s'engagera dans la production d'IgA plutôt que de tout autre isotype d'anticorps. Les mécanismes contrôlant cet engagement isotypique restent l'objet d'un âpre débat. Il en est de même pour les mécanismes contrôlant le retour des cellules B dérivées des PP, du sang périphérique vers la *lamina propria* intestinale.

Au cours de ces dernières années, le rôle et l'importance de l'IgA plasmaticque au sein du système IgA en général ont été l'objet d'une attention accrue. Il est apparu que l'importance de l'IgA en temps que composante à part entière des Ig plasmaticques pourrait bien avoir été sous-estimée. En fait, la faible concentration sérique de l'IgA cache un renouvellement plasmaticque 4 (IgA monomère) à 8 (IgA polymère) fois plus rapide que celui de l'IgG. En valeur absolue 21 mg/kg/jour d'IgA — correspondant à un renouvellement quotidien de 26 % et 48 % des pools intravas-

culaires des IgA monomères et polymères — sont déversés dans la circulation sanguine [5]. Dans le même intervalle de temps, la quantité d'IgG délivrée au sang périphérique ne dépasse pas 30 mg/kg/j, témoignant d'un renouvellement plasmaticque beaucoup plus lent de son pool intravasculaire (6 % du pool/jour). Au sein du compartiment vasculaire de l'organisme, les deux classes d'immunoglobulines, IgA et IgG, sont donc d'importance quantitative presque égale. Par ailleurs, l'étude de la sécrétion jéjunale d'IgA, dont 98 % dérive d'une synthèse locale dans la paroi intestinale, permet de calculer qu'approximativement 40 mg/kg/jour d'IgA sont sécrétés dans l'ensemble de la lumière intestinale. La synthèse quotidienne d'IgA totale, celle exportée et celle qui est intravasculaire, est donc de loin supérieure à celle des IgG, et l'IgA plasmaticque formerait, au sein du système IgA, un compartiment bien plus important qu'on ne le pense. Une majorité de cette IgA du compartiment vasculaire de l'organisme dériverait probablement, non pas des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, mais bien de la moelle osseuse, et accessoirement des ganglions périphériques et de la rate [6]. En effet, lorsqu'elles sont cultivées in vitro, les cellules mononucléées de la moelle osseuse synthétisent autant d'IgA que d'IgG, et ce en quantité 10 à 30 fois supérieure aux quantités d'IgA produites par les lymphocytes de n'importe quel autre tissu lymphoïde cultivé dans les mêmes conditions. Qui plus est, une majorité de cette IgA produite par les cellules médullaires est monomérique et de sous-classe IgA₁, reflétant la distribution des différentes formes d'IgA dans le plasma (88 % d'IgA monomérique et 80 % d'IgA₁ contre plus de 90 % d'IgA polymère et 40 % d'IgA₂ dans les sécrétions externes). Ces observations concernant l'importance quantitative et l'origine tissulaire de l'IgA plasmaticque soulignent les questions toujours actuelles de la fonction biologique et du mécanisme d'élimination de l'IgA

circulante. L'importance fonctionnelle relative des monomères et polymères des deux sous-classes dans la réponse immunitaire IgA reste à élucider. Seuls l'homme et les primates supérieurs possèdent des taux élevés de monomère circulant [7]. L'avantage évolutif de ce fait est loin d'être évident.

Même lorsqu'elle dispose d'une sécrétion appropriée d'IgA, la barrière muqueuse ne peut empêcher totalement le passage des antigènes endoluminaux, par exemple alimentaires, vers le compartiment vasculaire de l'organisme. L'IgA plasmaticque pourrait dès lors servir de « deuxième barrière », chargée d'éliminer ces antigènes sans activer le complément et n'entraînant qu'un minimum de conséquences inflammatoires synonymes de maladie. L'étude du devenir des complexes immuns circulants de type IgA prend ici tout son sens. Chez le rat, ces complexes sont éliminés dans la bile par transport au travers des hépatocytes qui expriment le CS à leur surface sinusoidale [8]. Chez l'homme, dont les hépatocytes n'expriment pas le CS, ce mécanisme est quasi insignifiant [9]. D'autres récepteurs cellulaires, indépendants du CS et exprimés par exemple à la surface des cellules hépatiques et/ou des cellules de Küpffer, pourraient jouer un rôle clef dans l'élimination de l'IgA ou des complexes immuns IgA de la circulation sanguine. La caractérisation de ces récepteurs devrait beaucoup améliorer notre compréhension du système IgA; elle contribuerait à élucider les mécanismes physiopathologiques responsables d'une maladie fréquente, la néphropathie à IgA, caractérisée par une glomérulonéphrite à complexes immuns IgA. Cette maladie, tout comme la maladie des chaînes α dont traite M Seligmann dans ce numéro, constitue un exemple typique d'une dysrégulation du système IgA, dont bien des aspects restent incompris et appellent de nouvelles investigations tant fondamentales que cliniques ■