

IMMUNOGLOBULINES G, A, M

DEFINITION

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines présentes dans le sérum, les liquides extra-vasculaires, les sécrétions, et douées d'une activité anticorps. Elles sont caractérisées par leur grande hétérogénéité en dépit d'une structure fondamentale commune.

Elles sont constituées d'unités structurales monomériques comportant deux moitiés identiques composées chacune d'une chaîne légère (kappa ou lambda) et d'une chaîne lourde reliées par un ou plusieurs ponts disulfure. Les chaînes lourdes définissent la spécificité de classe et de sous-classe des Ig :

- chaîne lourde gamma : classe IgG ; sous-classes IgG1, 2, 3, 4 (respectivement chaînes lourdes gamma 1, 2, 3, 4),
- chaîne lourde mu (IgM),
- chaîne lourde alpha (classe IgA) comportant deux sous-classes IgA1 (chaîne lourde alpha1) et IgA2 (chaîne lourde alpha 2),
- chaîne lourde delta (IgD),
- chaîne lourde epsilon (IgE).

Les monomères peuvent ensuite s'assembler en dimères, trimères ou pentamères.

BIOPATHOLOGIE

D'une manière générale, les immunoglobulines interviennent dans la réponse immunitaire à médiation humorale. Chaque classe possède néanmoins des fonctions spécifiques. Schématiquement, les IgM constituent le récepteur à l'antigène à la surface des lymphocytes B. Dans le sérum, ce sont les premières à apparaître après une stimulation antigénique et les plus efficaces pour activer le complément. Les IgG interviennent principalement dans les processus d'élimination de l'antigène (par phagocytose, cytolysse à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou activation du complément). Les IgA participent à l'élimination des antigènes bactériens ou d'antigènes alimentaires qui auraient franchi la paroi intestinale. Les IgA sécrétoires (dans la salive, les larmes, les sécrétions respiratoires, digestives ou le lait maternel) interviennent localement dans la protection contre un agent extérieur pénétrant au niveau des muqueuses. Enfin, les IgE sont impliquées dans l'allergie (elles déclenchent la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles).

INDICATIONS DU DOSAGE

Les dosages d'immunoglobulines (Ig) sont des examens fréquents, utilisés dans l'exploration de l'immunité humorale. En effet, la fraction des gammaglobulines à l'électrophorèse des protéines est surtout le reflet des IgG et renseigne peu sur les IgA et les IgM.

Ces dosages sont indiqués lorsqu'un déficit immunitaire est suspecté, notamment dans le contexte de certaines infections (sida, zona), ou en cas d'infections répétées à germes extra-cellulaires (staphylocoques, streptocoques, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, entérobactéries...).

Ils sont aussi utilisés pour le suivi de diverses maladies à composante immunologique comme certaines hémopathies malignes (myélome, macroglobulinémie de Waldenström, leucémie lymphoïde chronique) ou les cirrhoses alcooliques.

Dans le contexte d'une prolifération lymphoïde avec production d'une Ig monoclonale, le dosage de l'Ig monoclonale ne peut être réalisé par immunoprécipitation (réactivité différente de cette immunoglobuline particulière avec les immunsérums et problème d'excès d'antigène). En revanche, le dosage des immunoglobulines « restantes » est important pour évaluer le niveau d'immunosuppression du patient.

Enfin, ces dosages peuvent être rendus sous la forme d'un profil protéique « immunitaire ».

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Contexte clinique et biologique (notamment si ces dosages s'intègrent dans la stratégie d'étude d'une immunoglobuline monoclonale).

Précisez l'âge et le sexe du patient.

Traitements en cours : médicaments entraînant une diminution importante des Ig :

- L-asparaginase (Kidrolase®) : diminution des concentrations d'Ig de 30 à 60 %.

- Contraceptifs oraux : diminution de 10 à 15 %.

- Traitements pouvant entraîner une diminution modérée des Ig : phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®), glucocorticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapie, radiothérapie.

METHODES DE DOSAGE

Dosage « pondéral » des Ig polyclonales par immunoprécipitation : immunonéphélémétrie ou immunoturbidimétrie.

La meilleure méthode de dosage (quantification) d'une immunoglobuline monoclonale est actuellement l'électrophorèse des protéines (pic mesuré par densitométrie).

Difficultés techniques :

- problème de spécificité des immuns sérums,
- risque d'excès d'antigène (phénomène de zone) lié essentiellement à la présence d'un composant monoclonal en quantité parfois très importante,
- existence de réactions non spécifiques (cas des IgM polymérisées).

VALEURS DE REFERENCE

Standard international : CRM 470.

Les valeurs de référence chez l'adulte et l'adolescent de race caucasienne, établies sur la base de l'utilisation du CRM 470, sont :

- IgG : 7 à 16 g/l
- IgA : 0,7 à 4 g/l
- IgM : 0,4 à 2,3 g/l

VARIATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

■ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES

■ Age :

IgG : le nouveau-né ne synthétise qu'une faible quantité d'anticorps. Les IgG dosées sont essentiellement d'origine maternelle (elles traversent la barrière placentaire) : leur concentration est celle de l'adulte : environ 7 à 16 g/l. Puis, elle diminue jusqu'à 3 mois pour atteindre des valeurs comprises entre 2,5 et 5 g/l. A 1 an, elles sont comprises entre 5 et 9 g/l et rejoignent les valeurs de l'adulte à partir de 6 ans.

IgM : concentration faible à la naissance (0,05 à 0,30 g/l) puis augmente progressivement (à 3 mois : 0,15 à 1 g/l) pour atteindre les valeurs « adultes » à 9 mois environ.

IgA : concentration très basse à la naissance : 0,0 à 0,20 g/l ; à 3 mois : 0,01 à 0,45 g/l ; à 1 an : 0,15 à 1,10 g/l, puis augmentation progressive pour atteindre les valeurs de l'adulte à partir de 14 ans.

■ Sexe :

A partir de l'âge de 7 ans, les femmes ont des concentrations sériques d'IgM supérieures à celles des hommes, tandis que les hommes ont des concentrations sériques d'IgA supérieures d'environ 2 à 30 % à celles des femmes.

Chez la femme au cours de la grossesse : les IgA diminuent d'environ 20 % au cours des 6 premiers mois, puis augmentent au 3^e trimestre. Les IgG et les IgM diminuent fréquemment au cours du 3^e trimestre.

■ Zone géographique :

Les concentrations sériques moyennes d'IgG et d'IgM sont environ 2 fois plus élevées chez les sujets vivant sous les tropiques que chez ceux habitant en zone tempérée (augmentation attribuée à une fréquence plus élevée d'infections).

■ VARIATIONS PATHOLOGIQUES

D'une manière générale, une diminution d'une ou de toutes les classes d'immunoglobulines traduit un déficit de l'immunité humorale favorisant le développement d'infections extra-cellulaires. Ce déficit peut être congénital (rare) ou acquis, notamment en cas d'hémopathie maligne, d'infection virale (rougeole, rubéole, herpès, cytomégalovirus...), de maladie à composante auto-immune (certaines polyarthrites rhumatoïdes...) ou de pertes excessives d'Ig (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative, brûlure cutanée étendue) (cf. *tableau récapitulatif*).

Une augmentation de la concentration d'une ou de toutes les classes d'immunoglobulines traduit une activation du système immunitaire. Celle-ci peut refléter une infection (de très nombreuses infections bactériennes s'accompagnent d'une augmentation des Ig, notamment les infections pulmonaires ou certaines infections parasitaires comme le paludisme, la leishmaniose ou la filariose), une vascularite ou connectivite (augmentation notamment des IgG au cours du lupus érythémateux systémique, du syndrome de Gougerot-Sjögren), certains cancers et hémopathies malignes (cf. *tableau récapitulatif*).

Variations pathologiques des Ig (liste non exhaustive)

	Diminution	Augmentation
IgG, IgA et IgM	• Déficiences congénitales (rares) • Déficiences acquises : hémopathies malignes (LLC, certains lymphomes ou myélomes), entéropathies exsudatives, certaines viroses (rubéole, herpès, CMV, EBV), médicaments ou toxiques (chimiothérapie, corticoïdes à forte dose, immunosuppresseurs), dénutrition sévère (Kwashiorkor...), dépression	• Polyclonale de 2 ou 3 types d'Ig avec réaction inflammatoire : maladies infectieuses bactériennes, virales ou parasitaires, connectivites et vascularites, certaines hémopathies malignes (lymphomes T, maladie de Hodgkin : élévation inconstante) • Polyclonale de 2 ou 3 types d'Ig sans réaction inflammatoire (ou avec inflammation légère) : hépatopathies chroniques
IgG seules	• Déficit congénital en IgG, myélome à IgA (par répression de synthèse), maladie de Lyme...	• Monoclonales : myélomes +++, gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS), certains cancers ou certaines infections sévères chroniques • Polyclonales : réponses humorales secondaires aux infections, maladies auto-immunes, manifestations allergiques.

IgM seules	• Sujets très âgés (> 85 ans, inconstant), myélome à IgG ou IgA (par répression de synthèse), certaines connectivites (Gougerot Sjögren, syndrome de Raynaud), syndrome de Wiskott-Aldrich...	• Monoclonales : maladie de Waldenström +++, MGUS, certains cancers ou certaines infections sévères chroniques • Polyclonales : maladies infectieuses (réponses primaires), anémies hémolytiques auto-immunes, cirrhose biliaire primitive...
IgA seules	• Déficit congénital en IgA (1/700) ou déficit acquis (après traitement par certains anti-épileptiques ou en cas d'ataxie-télangiectasie)	• Monoclonales : myélomes à IgA, MGUS, certains cancers, infections sévères chroniques ou connectivites • Polyclonales : maladies infectieuses localisées aux muqueuses respiratoires, digestives ou cutanées, maladie coeliaque, maladie de Crohn, cholécystites, certains cancers, maladie de Berger, sida (mauvais pronostic), cirrhose alcoolique (évolution défavorable)...

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Loric S., *Immunoglobulines G, A, M*, Le Cahier de formation Biochimie tome II, Bioforma, Paris 1994 :139-153.

■ Bienvenu J., *Dosage des immunoglobulines sériques*, Le Cahier de formation, Biologie médicale n° 28, Bioforma, Paris 2003 :66-84.

■ Beauvillain C., Jeannin P., Renier G., Chevailler A. Immunoglobulines monoclonales : méthodes diagnostiques en 2011, Revue francophone des laboratoires 2011 ;433 :55-62.