

Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

MasterClass Allergologie Lyon, 17 décembre 2021

Dr. Paul ROUZAIRE
Service d'Histocompatibilité et d'Immunogénétique
CHU de Clermont-Ferrand

Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

- **La découverte de l'IgE**
- Portait de l'IgE
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

Le début de l'histoire : la réaction de PRAUSNITZ-KUSTNER



Otto Carl Prausnitz

- 1921 : expérience de « **transfert passif** »
- Sérum de *Küstner*, allergique au poisson, injecté dans le bras de *Prausnitz*
- Le lendemain : test cutané au poisson sur *Prausnitz* : **positif** !

- **Conclusion** : « **PK-test** » : un facteur, présent dans le sérum de *Küstner*, a transmis cette réaction allergique
- Il est dénommée : « **réagine** »

La recherche de caractérisation de la « réagine » :

- La caractérisation de la réagine a pris près de 50 ans
- Pourquoi : quantité infime
- **L'Immunoglobuline E** est identifiée par deux groupes indépendants à la fin des années 1960s :
 - Kimishige et Teruko **Ishizaka**
 - S.G.O. **Johansson** et Hans **Bennich**

Les travaux du couple Ishizaka :

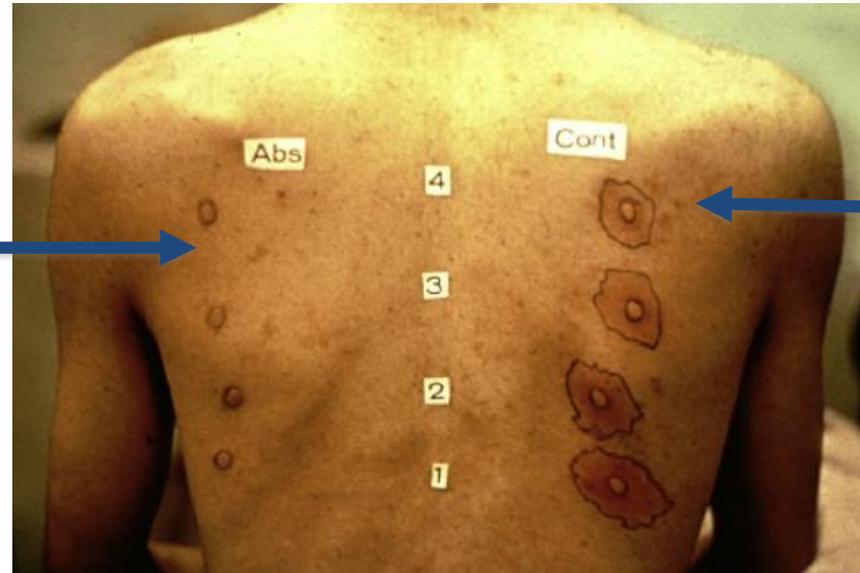


Teruko & Kimishige Ishizaka

- Sensibilisation de lapins avec du sérum d'un patient fortement allergique à l'ambroisie.
 - Développement d'un **anti-sérum anti-« réagine »**
 - Puis adsorption de cet anti-sérum avec des IgG, IgA, IgM et IgD.
-
- Puis réalisation de **PK-tests** avec cette préparation

Les travaux du couple Ishizaka :

Injection de dilutions
du sérum d'un patient
sensibilisé à
l'ambroisie, **incubées
pendant 24h avec la
préparation anti-
réagine**



Injection des mêmes
dilutions incubées
avec du sérum normal
de lapin

- **Test cutané** avec l'antigène d'ambroisie le lendemain
- Négatif sur le côté gauche : **l'anti-sérum de lapin ainsi obtenu contient un anticorps anti-réagine humaine**
- Outil intéressant +++ pour la caractérisation de la réagine !
- **Réagine : « γ E globuline » :**
 - **des chaînes lourdes différentes des IgG, A, M et D**
 - **des chaînes légères *kappa* et *lambda***

Les travaux suédois à Uppsala :



S.G.O. Johansson et Hans Bennich

- **1965** : découverte d'un composé monoclonal non IgG, A, M et D chez un patient
- Cette nouvelle Ig est dénommée « **IgND** » (initiales du patient)
- Publication de cette découverte et du premier dosage « **RAST** » dans *The Lancet*, en 1967

La rencontre des deux groupes :

- En 1967:
 - ✓ l'anti-sérum dirigé contre γ E réagit également avec l'IgND
 - ✓ l'IgND bloque la réaction d'une anti- γ E globuline dans un test biologique d'activité réaginique :
 - ✓ **γ E et IgND partagent des déterminants antigéniques et une activité biologique commune**

- En février 1968, **Johansson, Bennich et les Ishizaka** se réunissent au Centre de l'OMS à Lausanne pour rédiger le rapport annonçant la découverte d'une nouvelle immunoglobuline : **l'IgE**

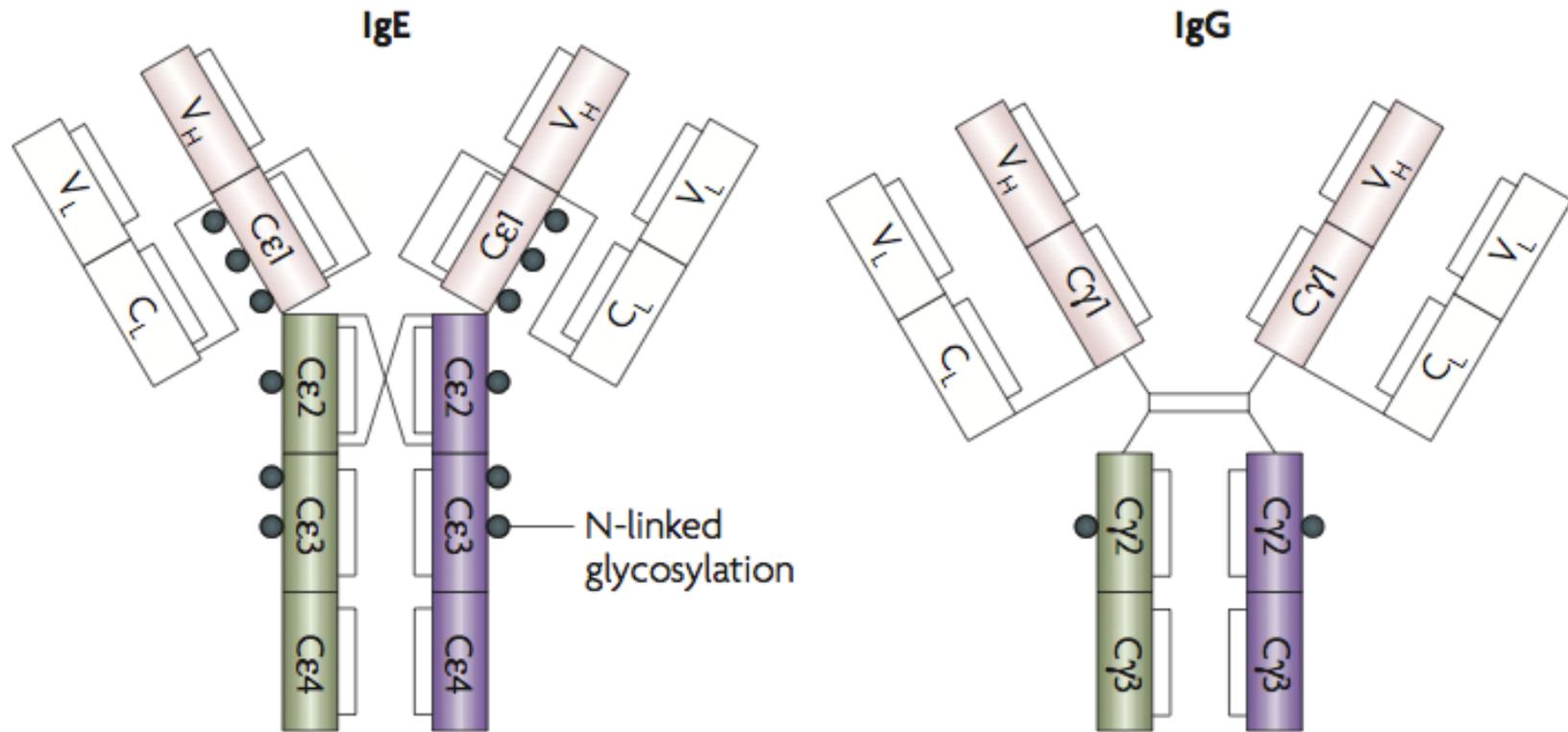
Hommage à M. Peter Shackford :

- Patient admis au *Dartmouth College Hospital* en 1968 pour un myélome de type inconnu : **c'est le 2^{ième} cas de myélome à IgE rapporté**
- Des plasmaphérèses hebdomadaires réalisées pendant une année ont permis de collecter plus de **30L de plasma**
- L'IgE monoclonale (PS-IgE) a été purifiée à partir de ce plasma par T. et K. Ishizaka et a été distribuée aux différents chercheurs dans le monde
- Ce matériel a représenté, grâce au consentement de P.S., le seul réactif disponible pour la recherche et pour la préparation d'anti-IgE pendant 10 ans !

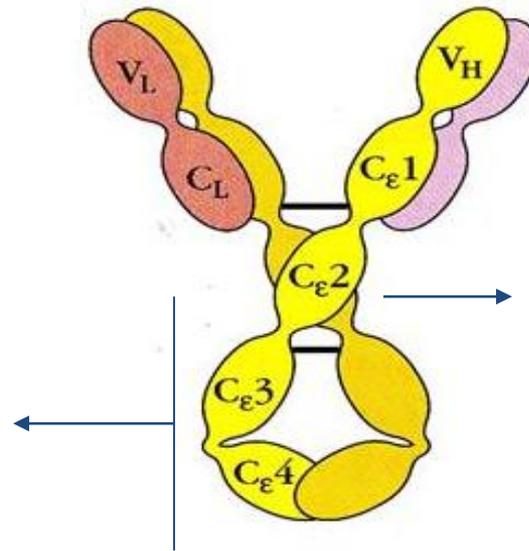
Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

- La découverte de l'IgE
- **Portait de l'IgE**
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

Structure des IgE :



Propriétés des IgE :



- Interactions avec les récepteurs
- Cytophilie +++
- Pas d'activation du complément

C ϵ 2 : le plus « spécifique » des IgE :

- Aspect très replié
- Très compact

- MM : 190kDa
- Concentration sérique normale (adulte) :
 - ≤ 150 kUI/L
 - Soit $< 0,5$ mg/L (1UI = 2,4ng, étalon OMS)
- Demi-vie des IgE sériques : 2,5 jours

Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

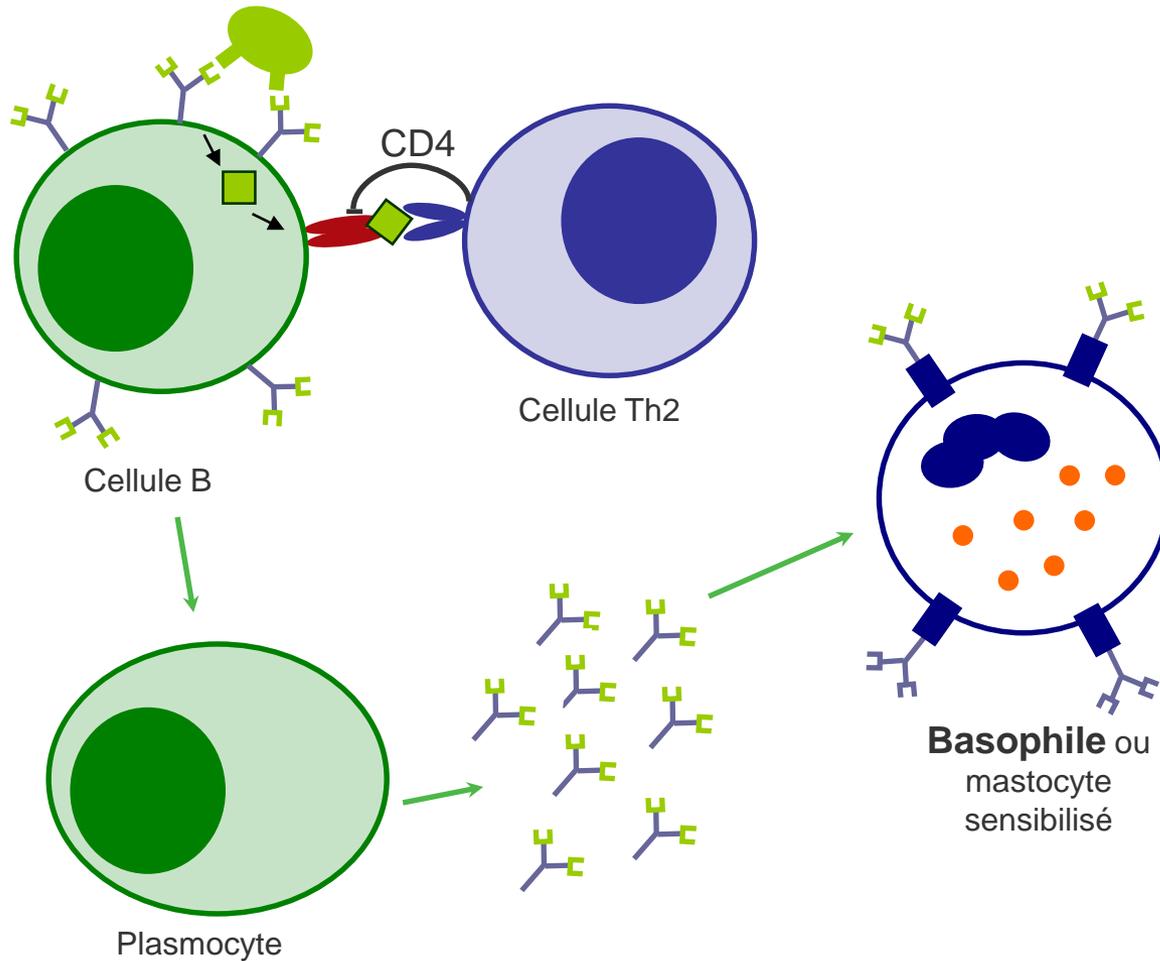
- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- **L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate**
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

Classification de Gell & Coombs :

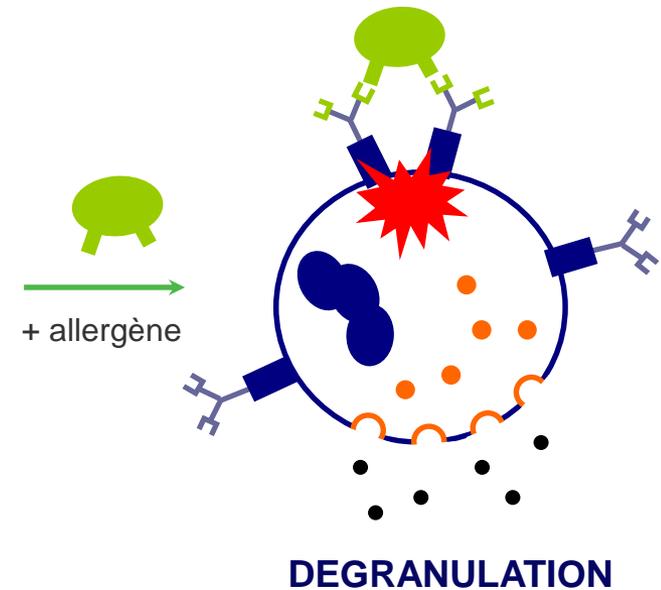
	Effecteurs	Délai	Mécanismes	Aspects cliniques
Type I	HS à IgE	immédiat 5-30 min	Pontage par l' Ag des IgE fixées sur mastocytes et basophiles : libération de médiateurs vasoactifs	<ul style="list-style-type: none"> - Erythème - Œdème - Prurit - Anaphylaxie
Type II	HS cytotoxique médiée par IgM, IgG	semi-retardée 5-8 h	Ac dirigés contre Ag cellulaires : destruction cellulaire (C' ou ADCC)	<ul style="list-style-type: none"> - Transfusion incompatible - Anémie hémolytique autoimmune - Incompatibilité foetomaternelle
Type III	HS à immuncomplexes	semi-retardée 2-8 h	Dépôt tissulaire d' immuncomplexes : activation C' et réponse inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> - Arthus localisé - Maladie sérique - Glomérulonéphrite - Lupus
Type IV	HS cellulaire	retardée 24-72 h	T sensibilisés à l' Ag libèrent des cytokines qui activent des macrophages ou des cellules T cytotoxiques	<ul style="list-style-type: none"> - Induration, nodule - HS tuberculique - Dermatite de contact - Rejet de greffe

La synthèse des IgE :

Phase de sensibilisation



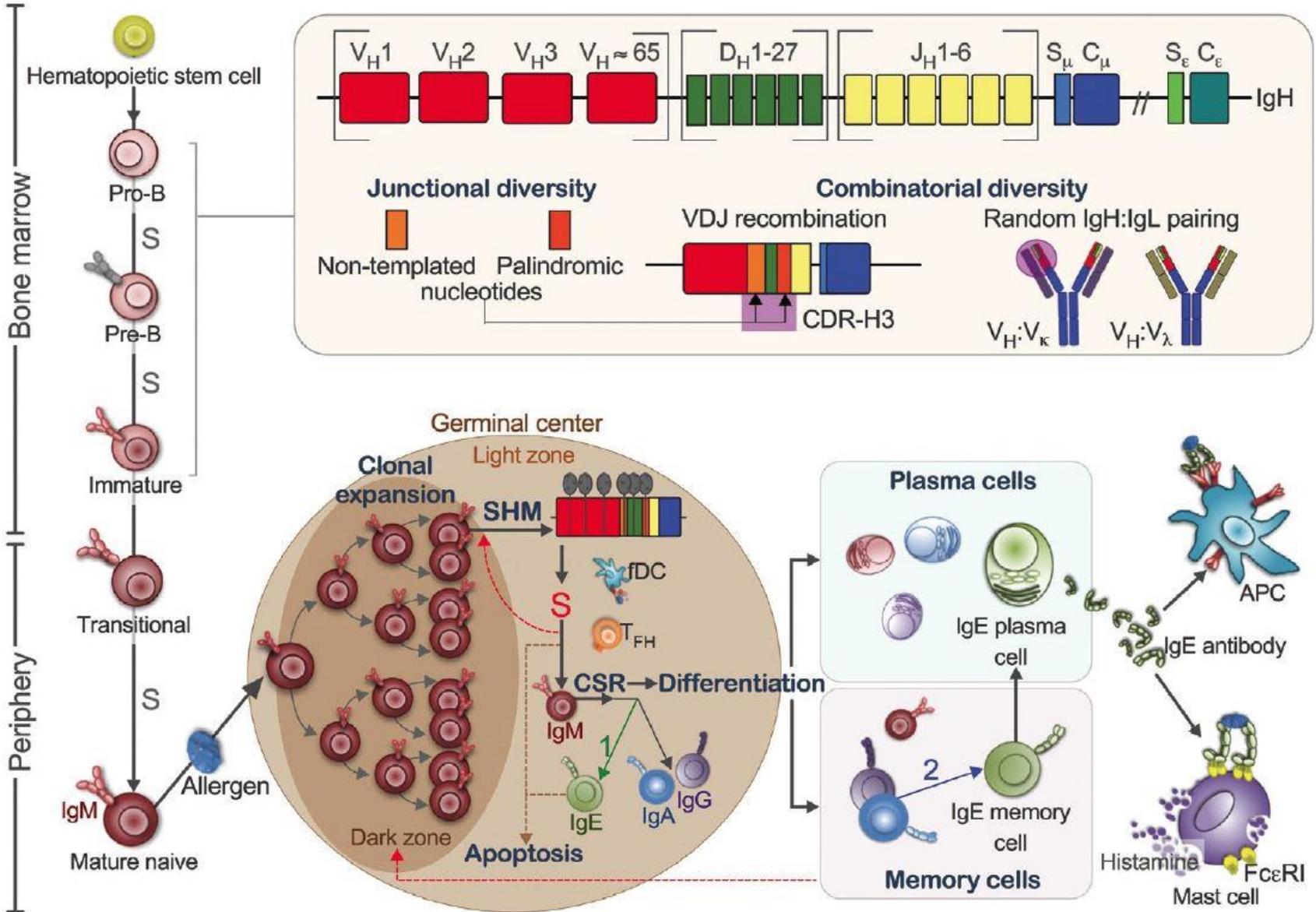
Phase de déclenchement



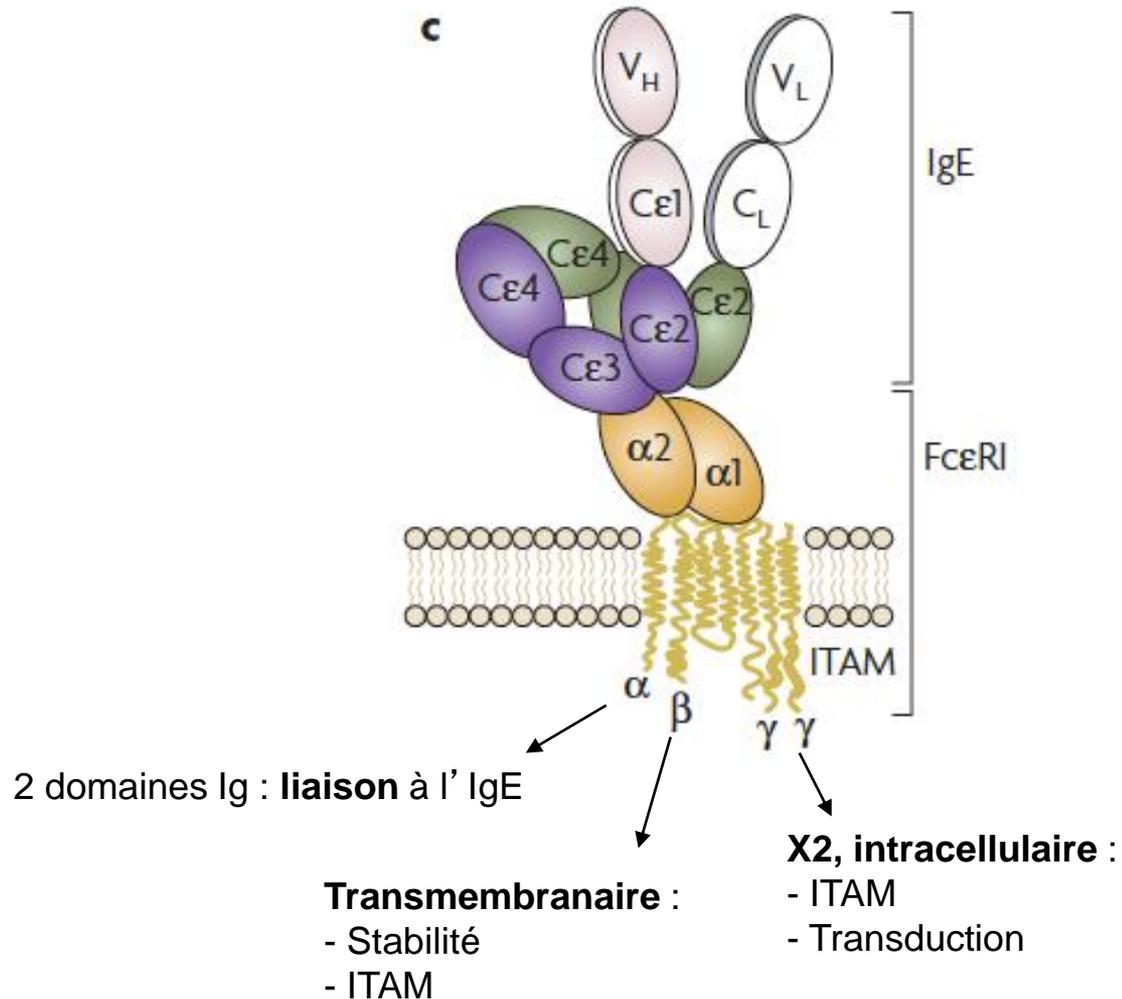
« ...le temps entre l'injection préparante et l'injection déchaînante doit dépasser 10-12 jours... »

(Portier et Richet, 1902)

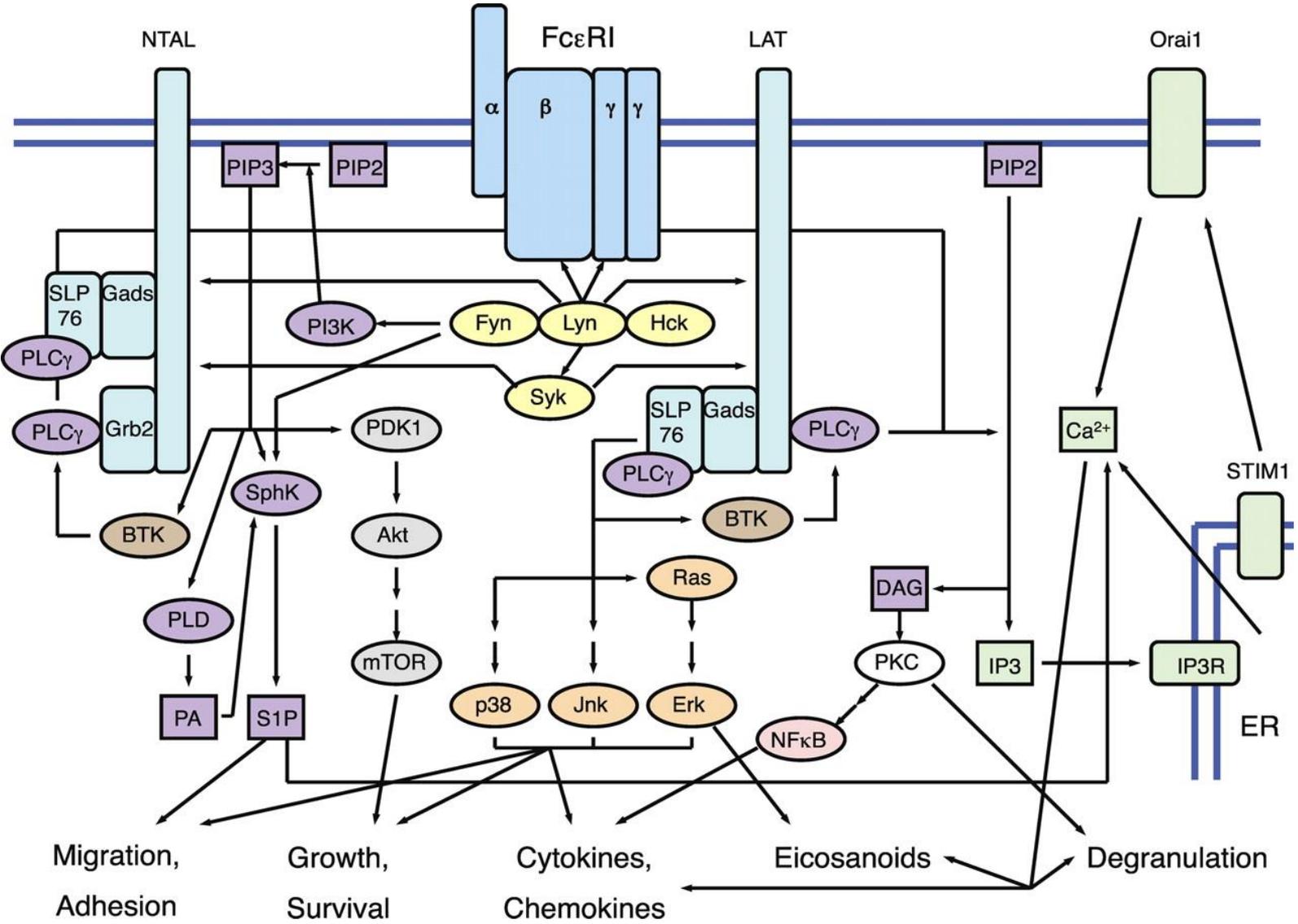
Développement du répertoire B IgE+:



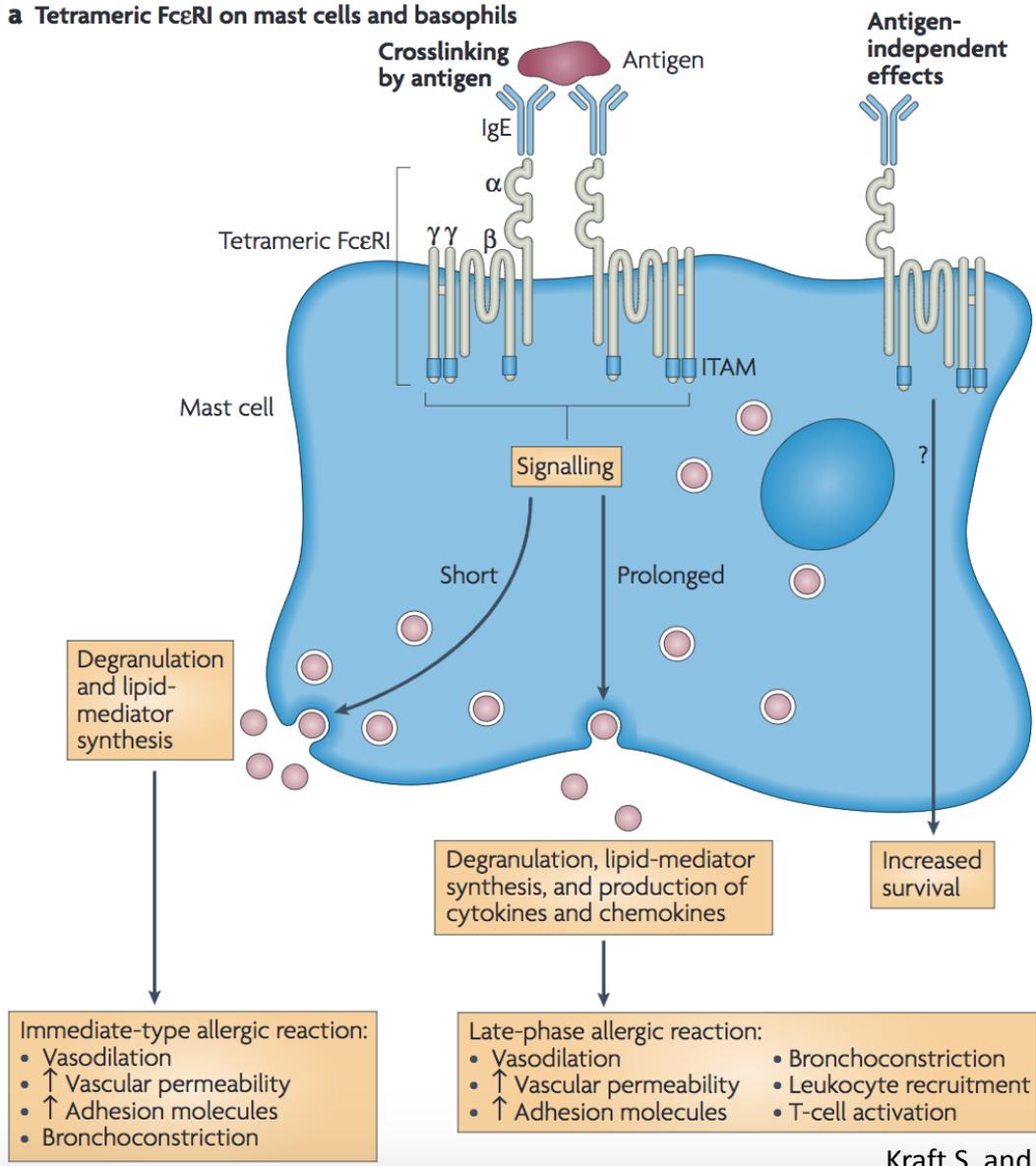
Le récepteur de (très) forte affinité pour les IgE : FcεR-I :



Les conséquences de l'activation par le FcεR-I :

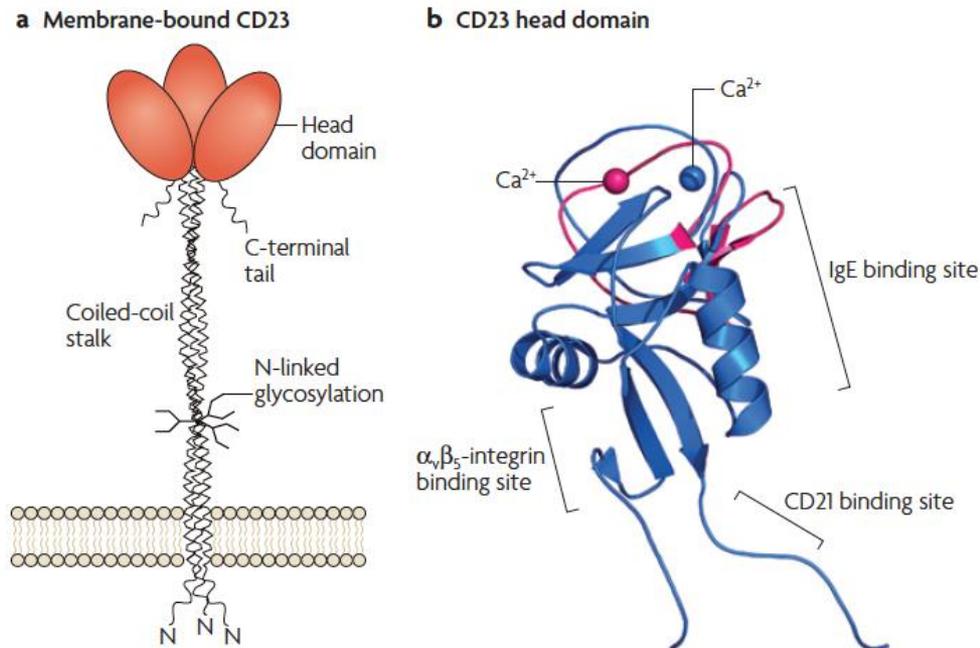


Les conséquences de l'activation par le FcεR-I :

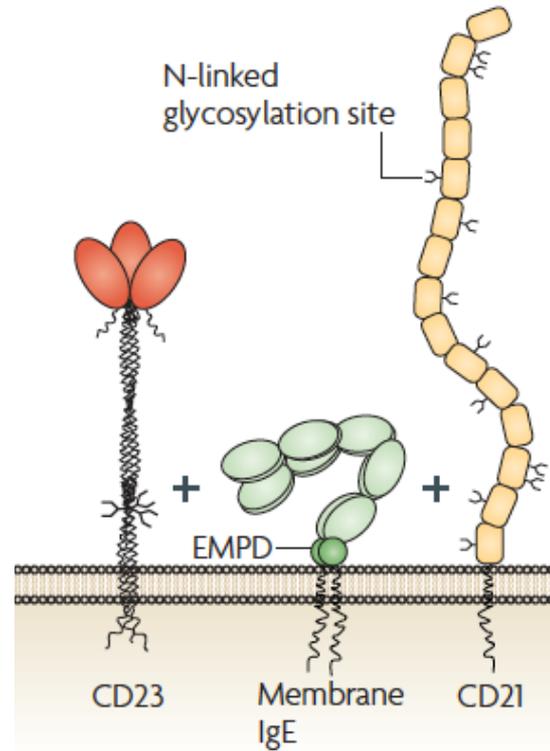


Egalement un récepteur de faible affinité : CD23 :

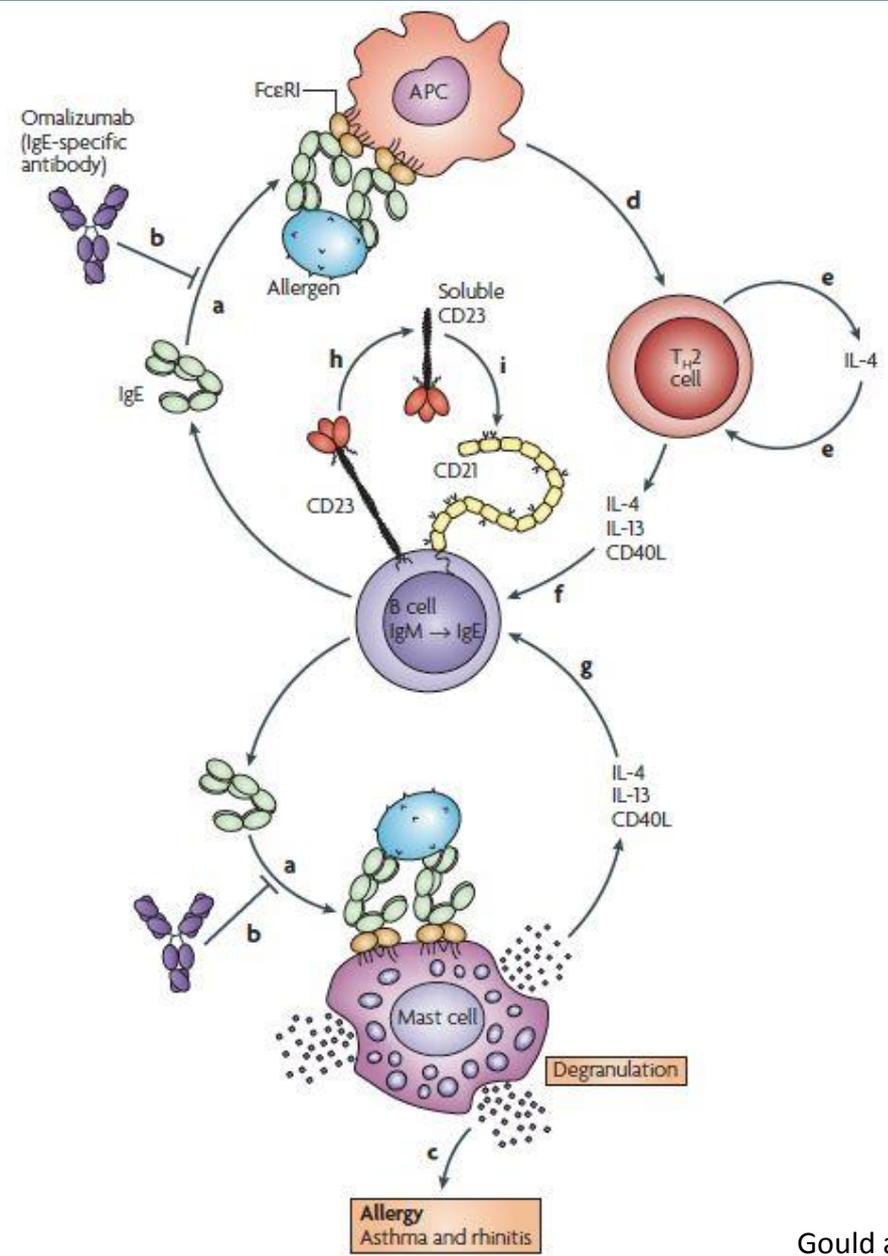
- Superfamille des lectines de type C
- LB, LT, plaquettes, macrophages, cellules NK, FDC, éosinophiles, cellules épithéliales
- Homotrimère, clivable en fragments solubles
- Fonctions : ADCC, régulation de la synthèse des IgE, présentation antigénique dépendant des IgE



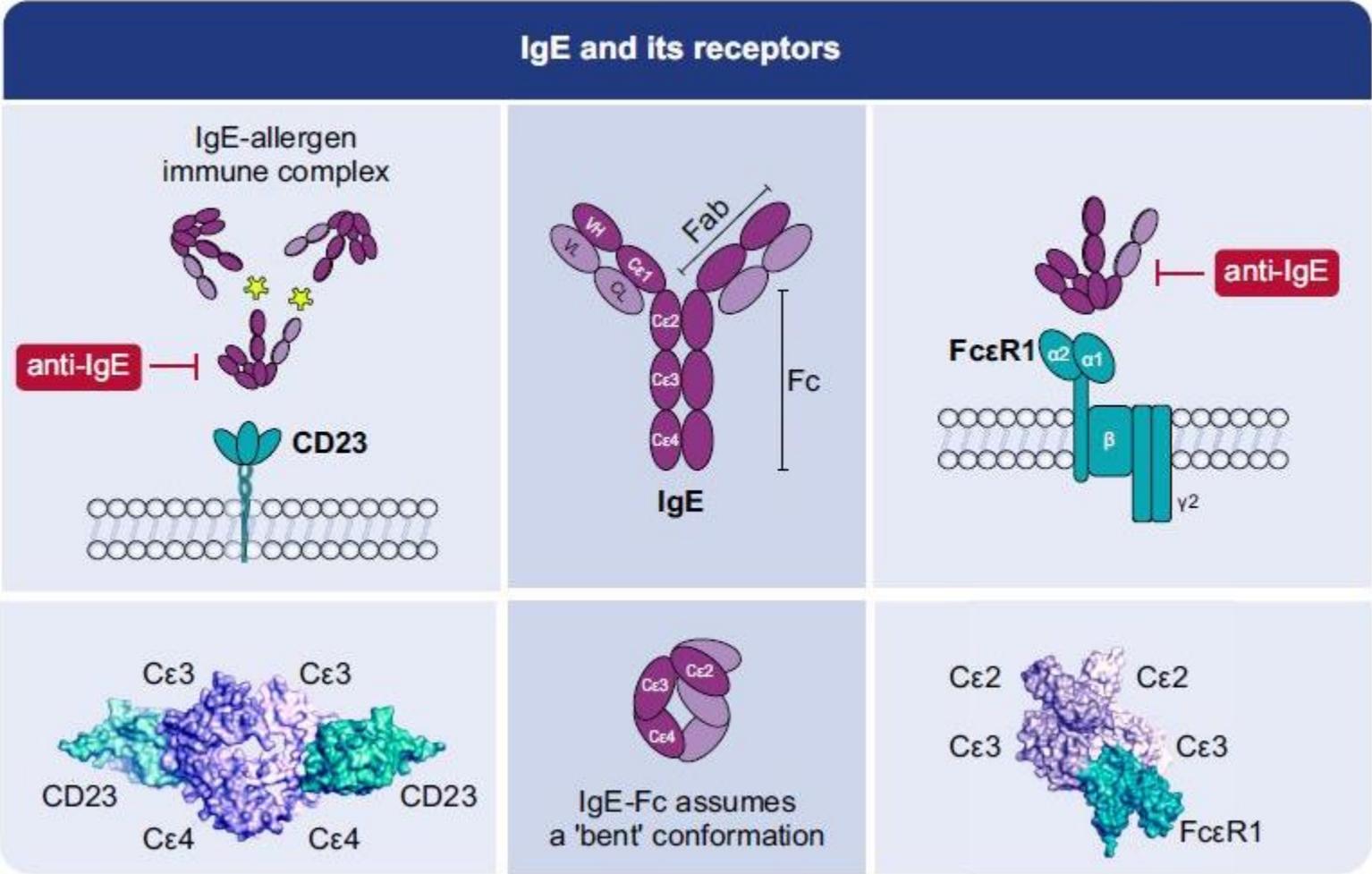
La régulation de la synthèse des IgE par CD23 :



Un « cercle vicieux » :



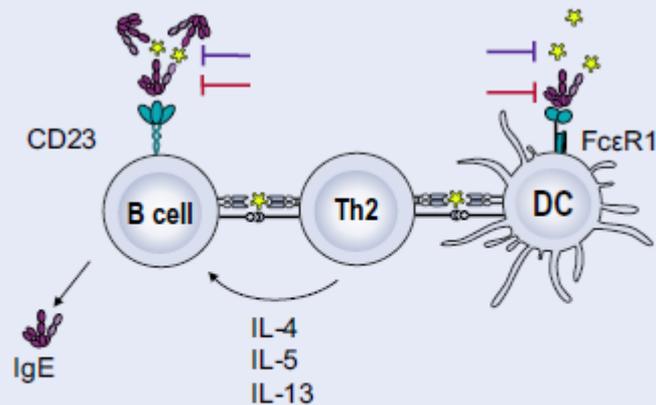
Pour résumer : les IgE et leurs récepteurs :



Pour résumer : rôles des IgE dans l'inflammation allergique :

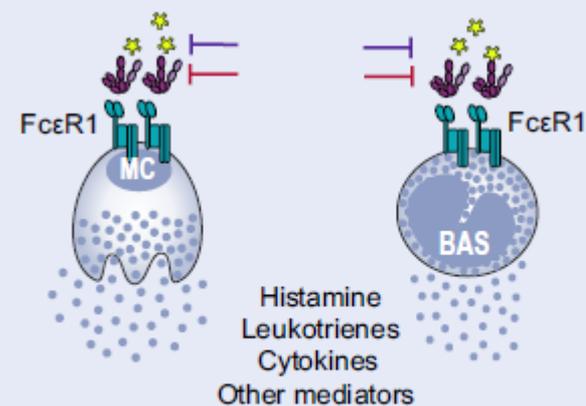
IgE-mediated Th2 activation

- Allergen immunotherapy (allergen-specific IgG, IgA)
- Passive administration of blocking IgG antibodies
- **Anti-IgE**

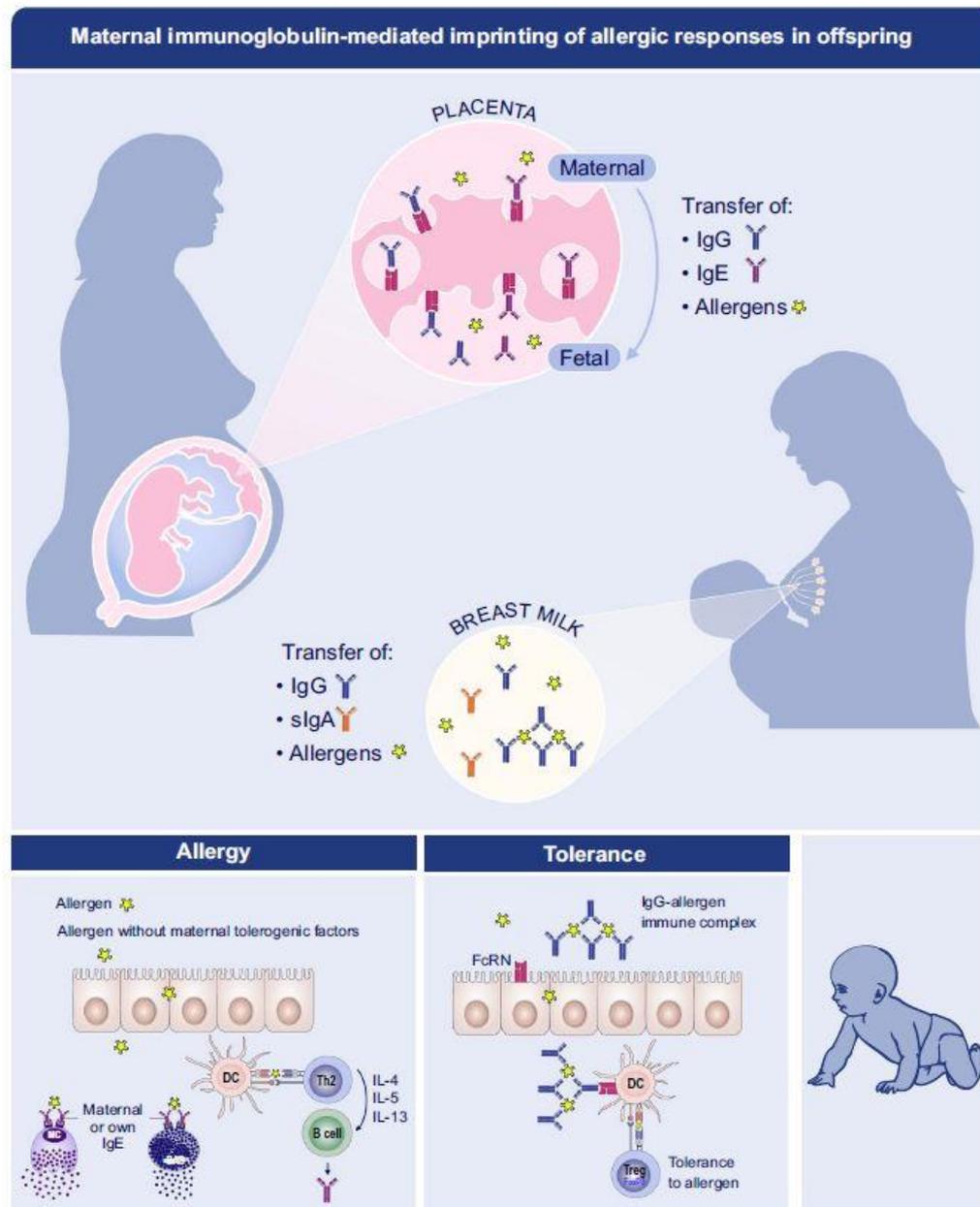


IgE-mediated mast cell/basophil activation

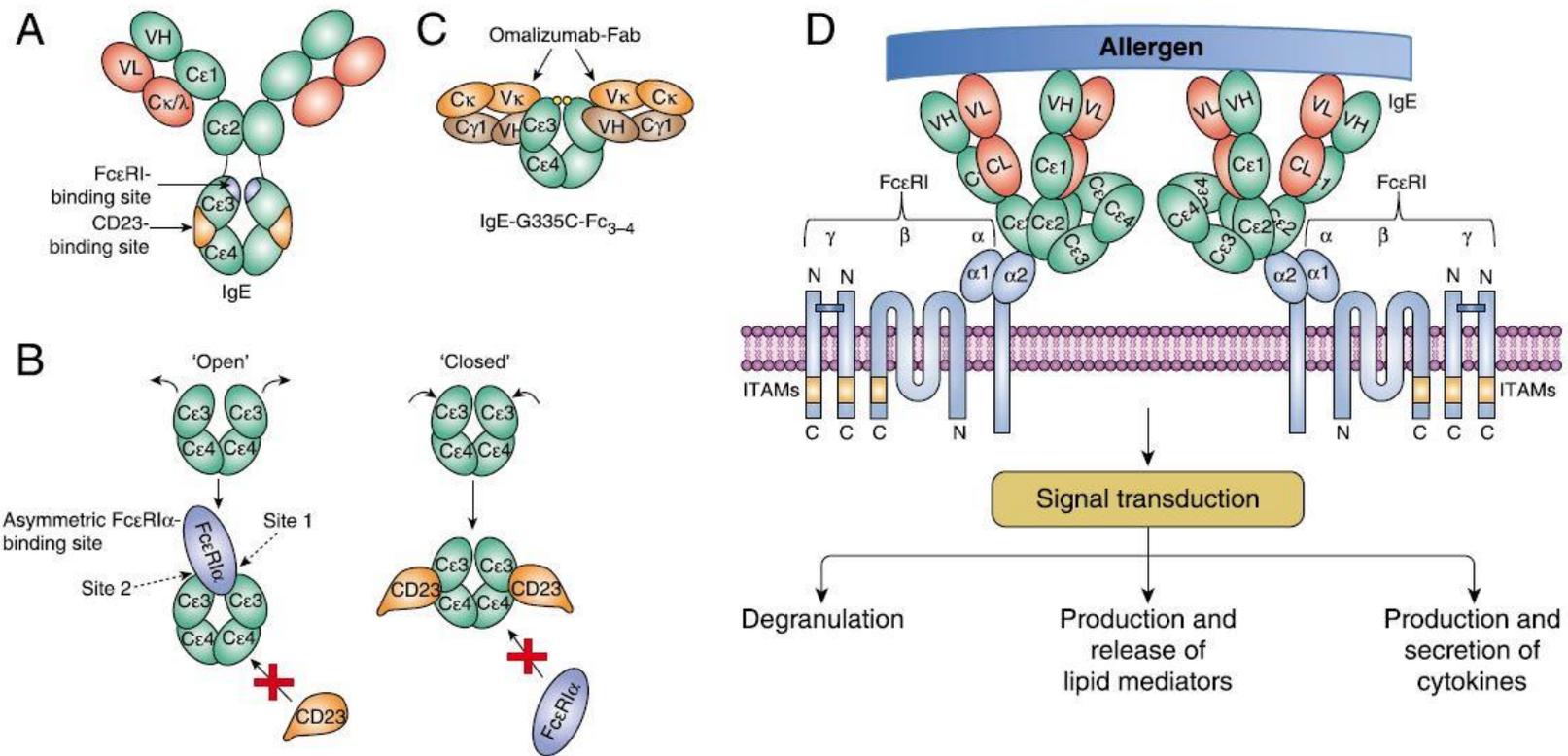
- Allergen immunotherapy (allergen-specific IgG, IgA)
- Passive administration of blocking IgG antibodies
- **Anti-IgE**



Transfert materno-foetal :



IgE et omalizumab:

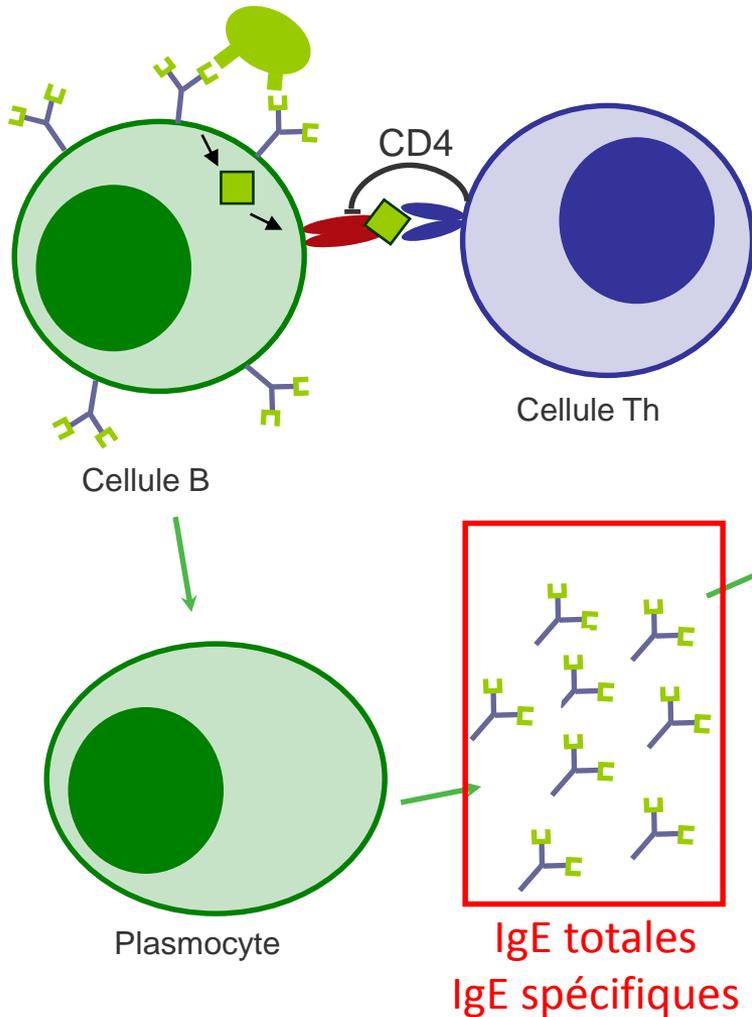


Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

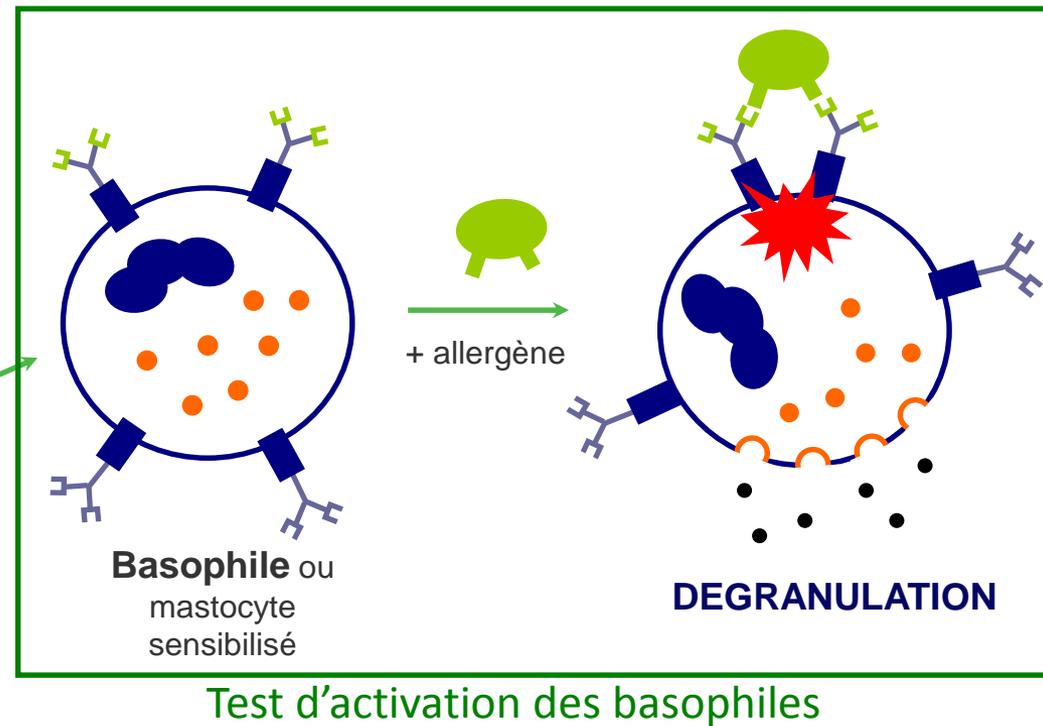
- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- **L'IgE au cœur du diagnostic biologique**
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

L'IgE au cœur du diagnostic biologique :

Phase de sensibilisation

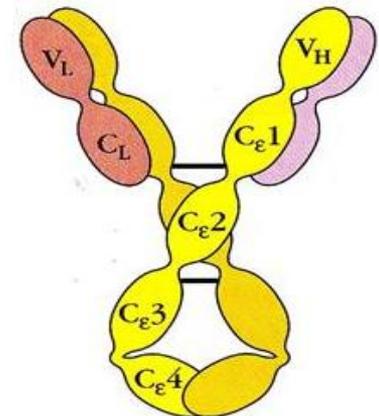


Phase de déclenchement



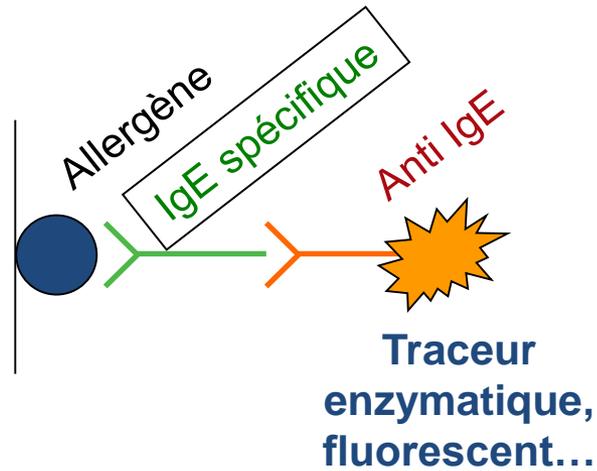
Dosage des IgE totales

- La plus faiblement représentée du sérum (50-100ng/mL)
- Exprimée en UI (1UI=2,4ng)
- Pas un « test de dépistage d'allergie » :
 - 20% des sujets sains : concentration élevée
 - 20% des sujets allergiques : concentration normale
- Confirmation du diagnostic ou suivi thérapeutique dans :
 - Dermatite atopique, urticaire chronique
 - Parasitoses
 - Polysensibilisations
 - Aspergillose broncho-pulmonaire
 - Certains déficits immunitaires congénitaux
 - Avant mise sous Xolair®



Dosage des IgE spécifiques :

Principe de base

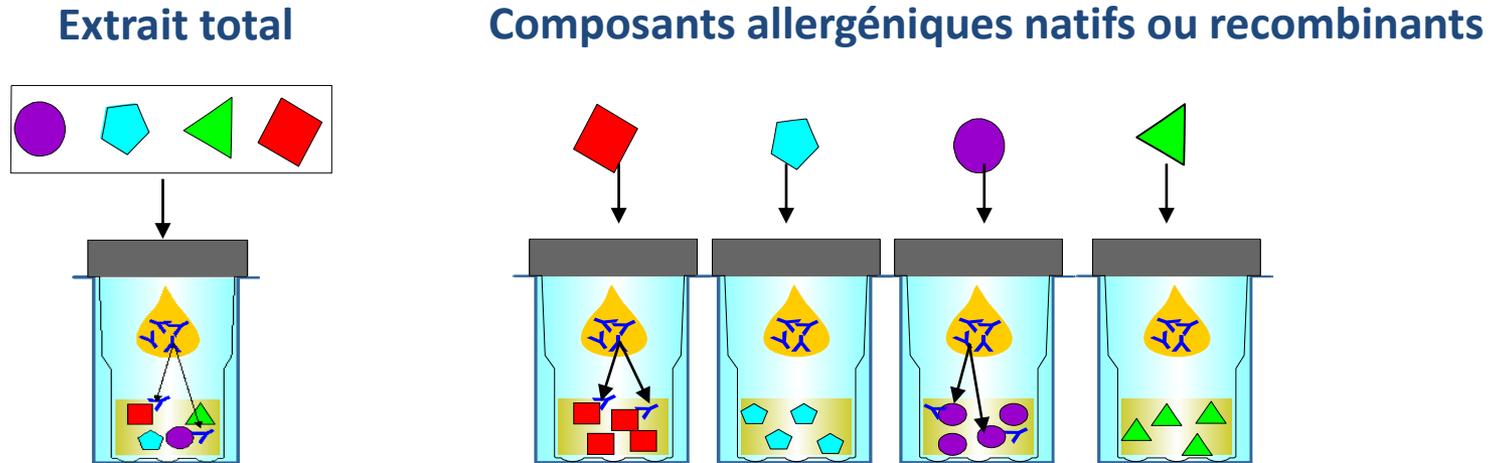


A garder en tête : **10 000 fois d'IgE que d'IgG** : attention à l'accessibilité de l'allergène

Dosage des IgE spécifiques ::

- Attention à l'interprétation :
 - Mise en évidence d'une **sensibilisation biologique**
 - **Sensibilisation ne signifie pas forcément allergie !**
- Quantification des résultats : affiner l'interprétation
- Réactions croisées à prendre en compte dans l'interprétation
- (R)Evolution de la biologie de l'allergie : **les allergènes moléculaires**

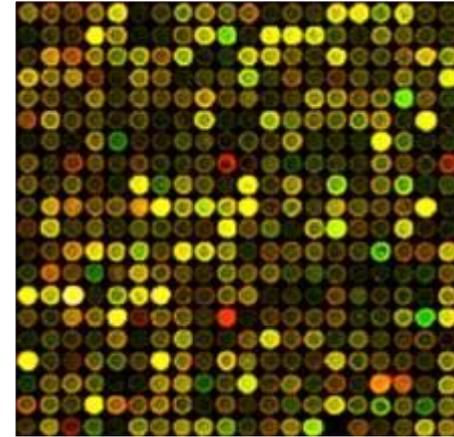
Extraits totaux vs allergènes moléculaires :



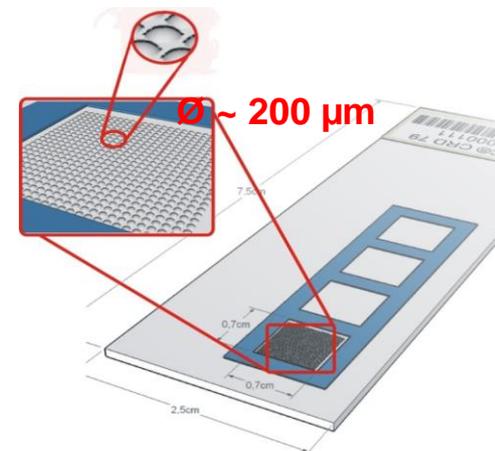
- Dosages plus spécifiques
- Compréhension et « dépistage » de réactions croisées
- Aide à l'interprétation de polysensibilisations
- Outils pour améliorer/personnaliser la prise en charge du patient (décision d'immunothérapie, établir un risque de réaction sévère...)

Du test unitaire vers le test multiplex :

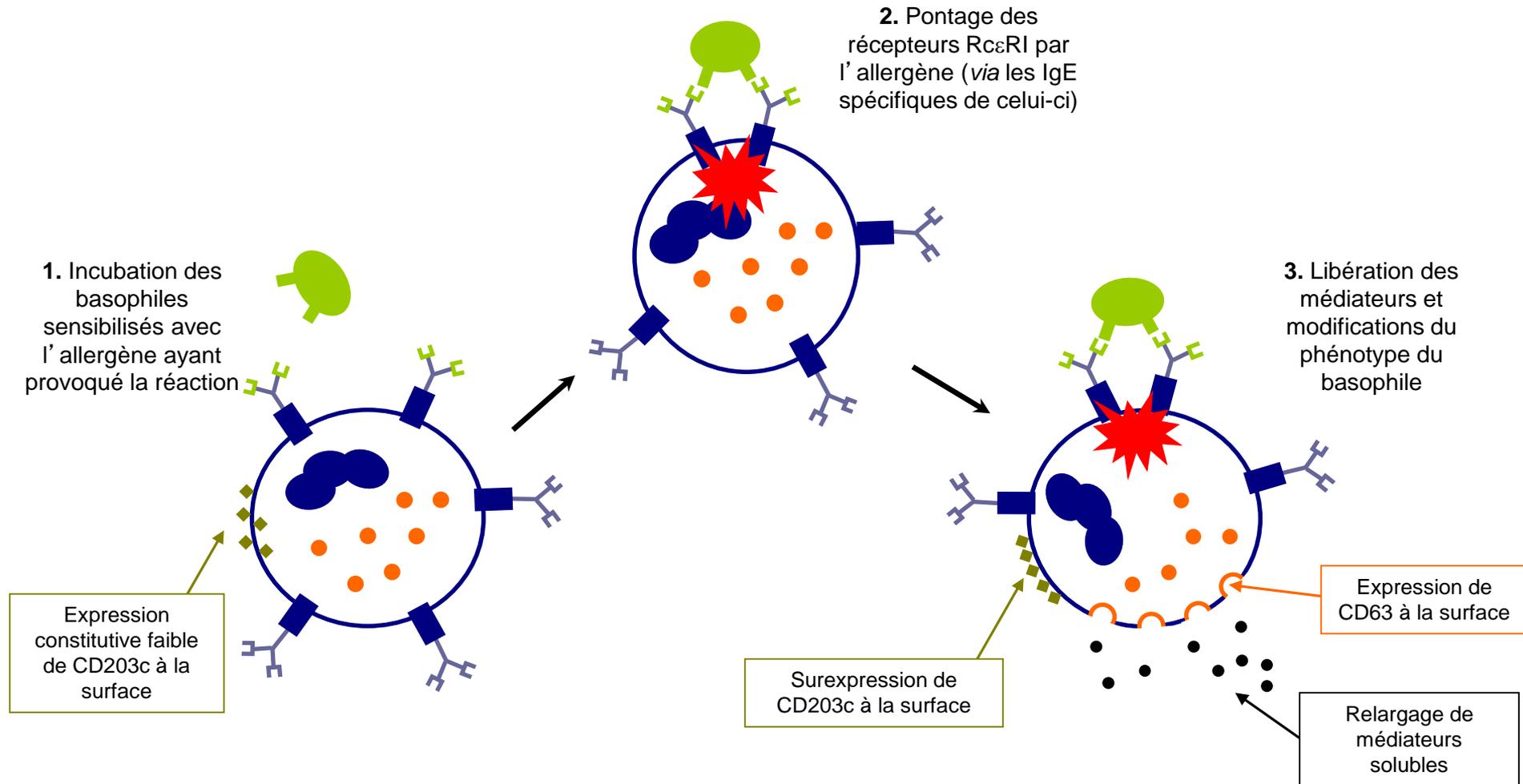
- La possibilité de fixer différentes biomolécules sur un format microscopique
- La possibilité d'obtenir simultanément un (très) grand nombre de résultats
- De très faibles quantités de sérum



La puce actuellement commercialisée par Thermofisher comporte **112 allergènes recombinants ou purifiés**



Tests fonctionnels : TAB

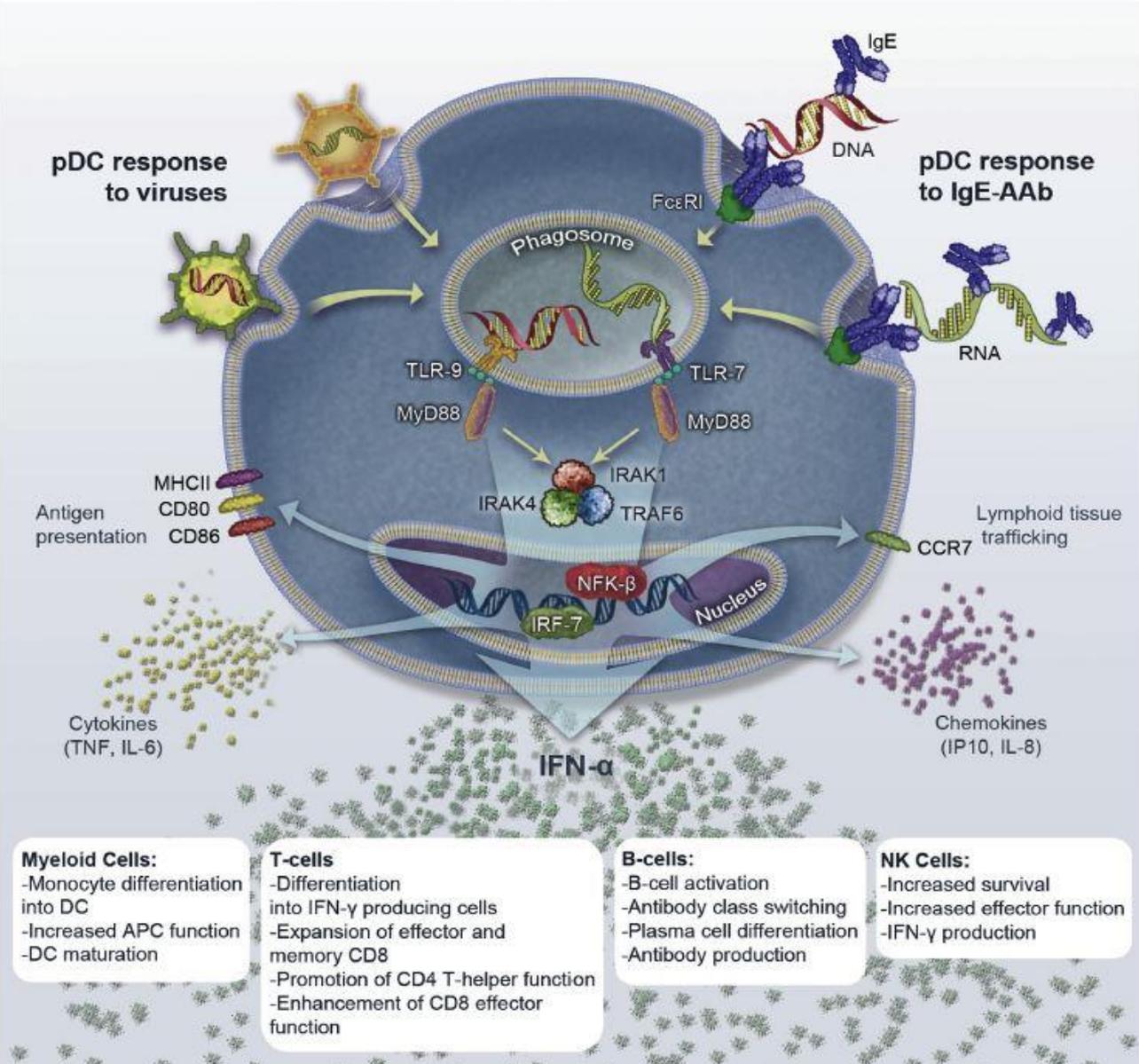


- Dosage des médiateurs libérés
- Mesure des modifications phénotypiques en cytométrie

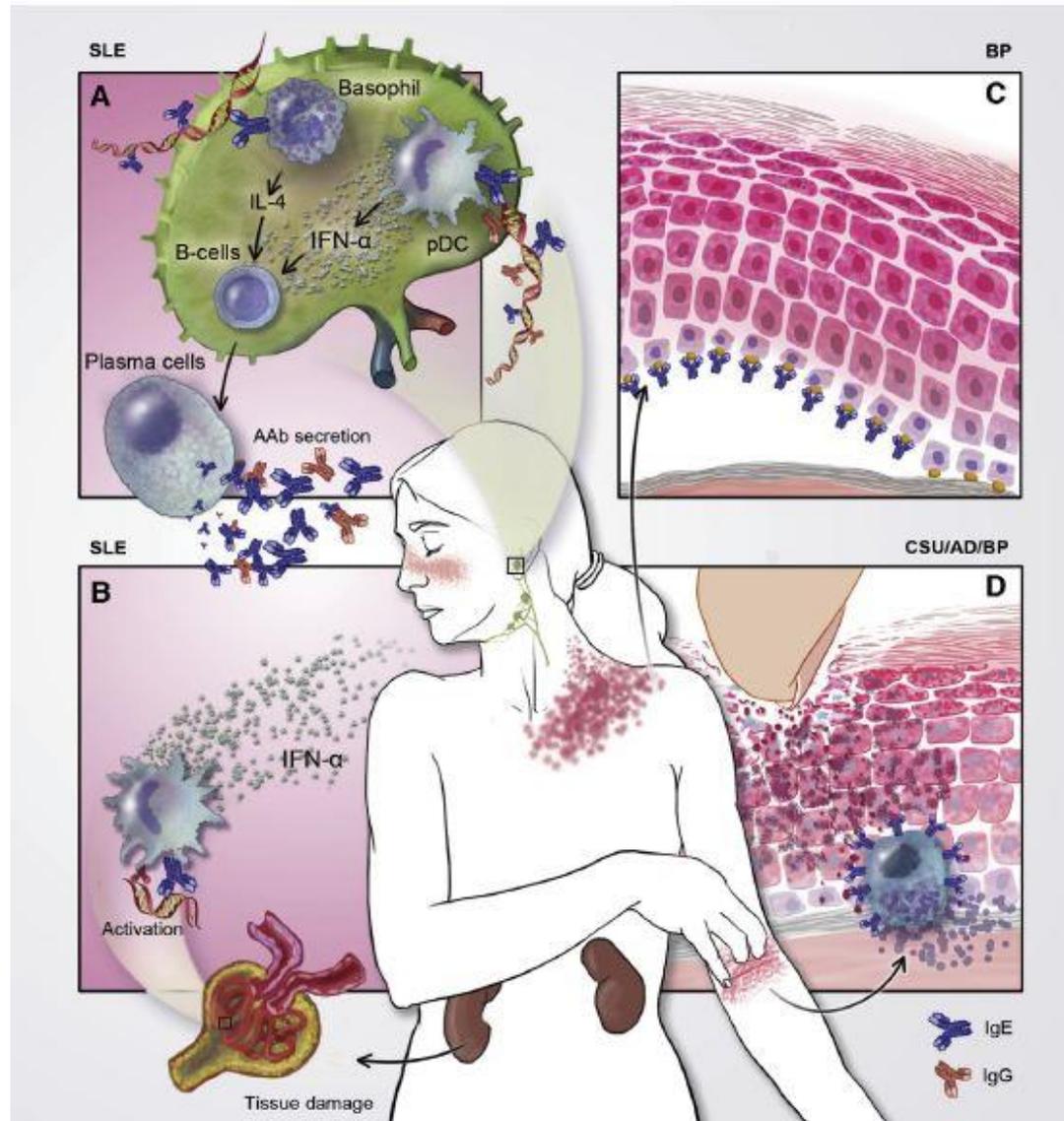
Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- **L'IgE ne se limite pas à l'allergologie**
- De nouvelles approches d'IT ?

IgE et autoimmunité



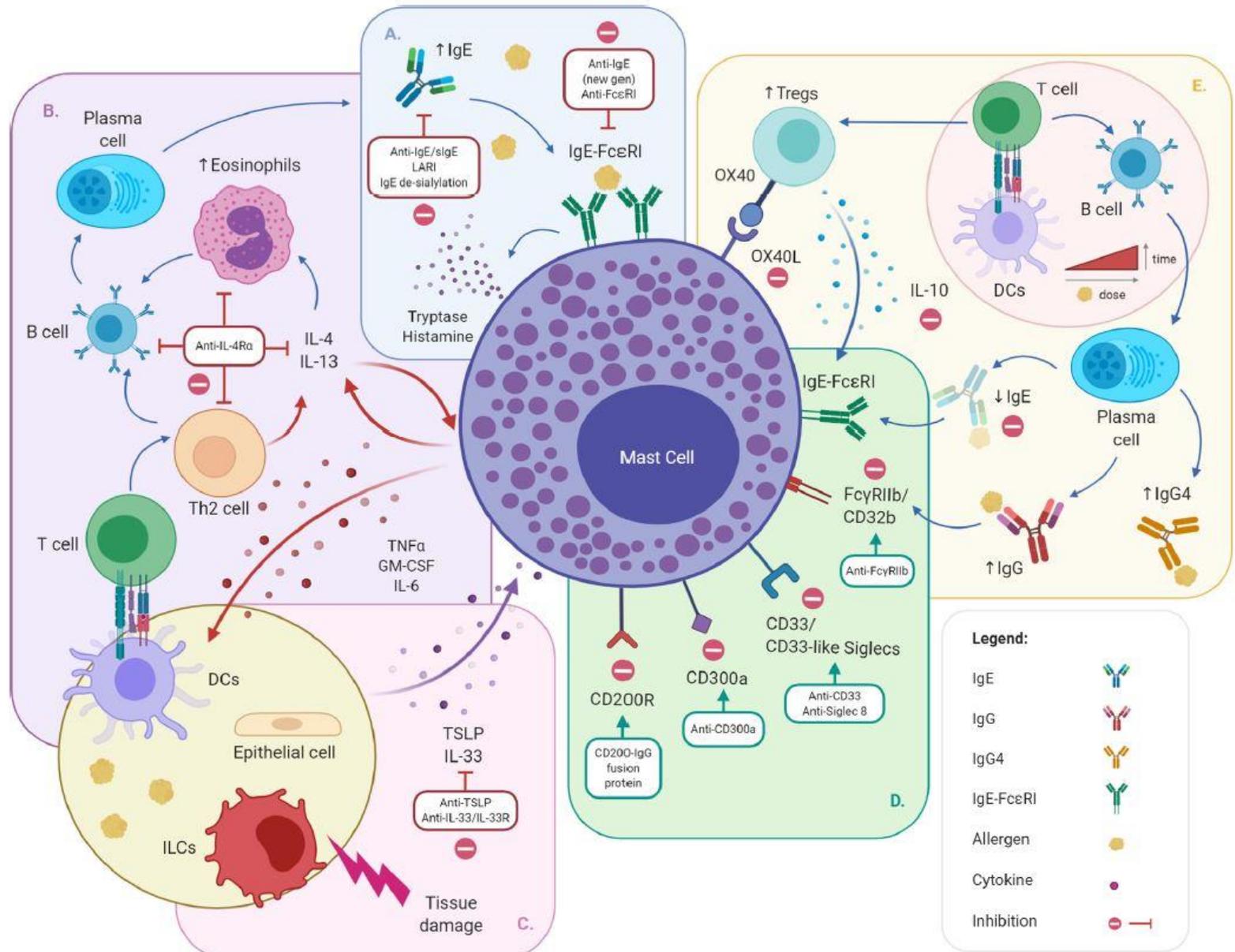
IgE et autoimmunité



Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- **De nouvelles approches d'IT ?**

L'IgE : une cible de nouvelles immunothérapies ?



L'IgE : une cible de nouvelles immunothérapies ?

Biological target	Reference	Trial identifier	Study acronym	Investigational product	Condition(s)	Phase	Placebo controlled	Age range	Study status (as 12/2020)	
IgE	(108)	n/d	n/d	Omalizumab	Asthma	3*	yes	12-75	Green	
	(109)	n/d	n/d	Omalizumab	Asthma	3*	yes	12-76		
	(110)	n/d	n/d	Omalizumab	Asthma	3*	yes	12-75		
	(111)	NCT00046748	INNOVATE	Omalizumab	Asthma	3*	yes	12-75		
	(112)	n/d	SOLAR	Omalizumab	Asthma, Allergic Rhinitis	3*	yes	12-74		
	(113)	NCT00314574	EXTRA	Omalizumab	Asthma	3*	yes	12-75		
	(114)	NCT00079937	CIGE025AIA05	Omalizumab	Asthma	3*	yes	6-12		
	(115)	NCT01287117	ASTERIA I	Omalizumab	Chronic Spontaneous Urticaria	3*	yes	12-75		
	(116)	NCT01292473	ASTERIA II	Omalizumab	Chronic Spontaneous Urticaria	3*	yes	12-75		
	(117)	NCT01264939	GLACIAL	Omalizumab	Chronic Spontaneous Urticaria	3*	yes	12-75		
	(118)	NCT03280550	POLYP1	Omalizumab	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps	3*	yes	18-75		
	(118)	NCT03280537	POLYP2	Omalizumab	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps	3*	yes	18-75		
	(119–121)	NCT00078195	DAIT ITN019AD	Omalizumab, Ragweed AIT	Allergic Rhino-conjunctivitis, Grass Pollen Allergy	3	yes	18-50		
	(122)	UMIN00015545	n/d	Omalizumab, Cow's milk AIT	Cow's milk allergy	2	no	6-14		
	(84)	NCT01157117	DAIT AACRC-MSSM-01	Omalizumab, Cow's milk AIT	Cow's milk allergy	2	yes	7-35		
		NCT01703312	CQGE031B2203	QGE031 (Ligelizumab)	Allergic Asthma	1-2	yes	18-65		Green
		NCT01716754	CQGE031B2201	QGE031 (Ligelizumab)	Asthma	2	yes	18-75		
		NCT02336425	CQGE031B2204	QGE031 (Ligelizumab)	Asthma	2	yes	18-75		Red
		NCT01552629	CQGE031X2201	QGE031 (Ligelizumab)	Atopic Dermatitis	2	yes	18-65	Green	
		NCT04513548	CQGE031C2203	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria, Cholinergic Urticaria, Cold Urticaria	1	yes	18-79	Yellow	
	(123)	NCT02477332	CQGE031C2201	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	2	yes	18-75	Green	
		NCT03437278	CQGE031C2202	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	2	yes	12-18	Blue	
		NCT03580369	CQGE031C2302	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	3	yes	12+	Yellow	
	NCT03580356	CQGE031C2303	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	3	yes	12+			
	NCT01723254	ANTI-IgE VACCINE	Anti-IgE Vaccine (PF-06444753, PF-06444752)	Allergic Rhinitis	1	yes	18-55	Green		

L'IgE : une belle histoire

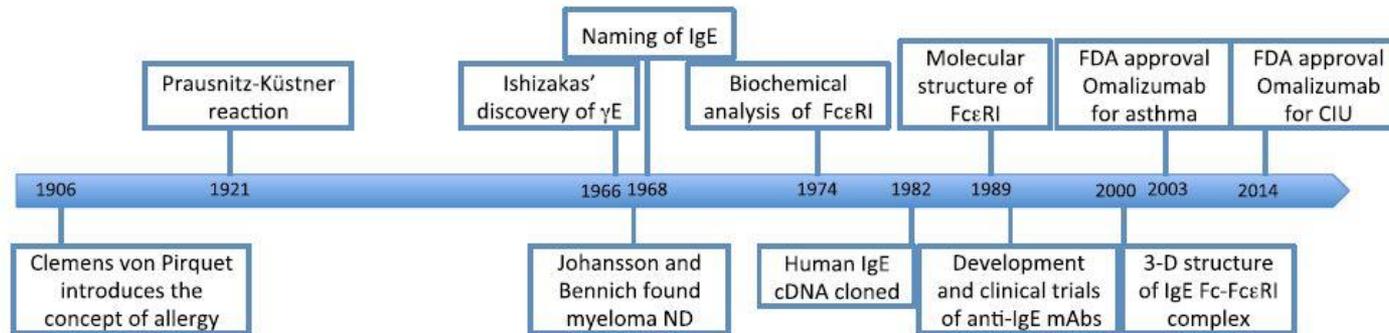


FIGURE 1. Timeline of IgE-related research. The major discoveries related to IgE research that led to the development of IgE-targeting therapeutics are highlighted.

Pour conclure :

- L'IgE : une toute jeune cinquantenaire !
- Certainement **la plus grande découverte** dans le domaine de l'allergologie
- D'autres contextes d'élévation des IgE
- L'IgE : une cible thérapeutique