Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

16 décembre 2022

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**

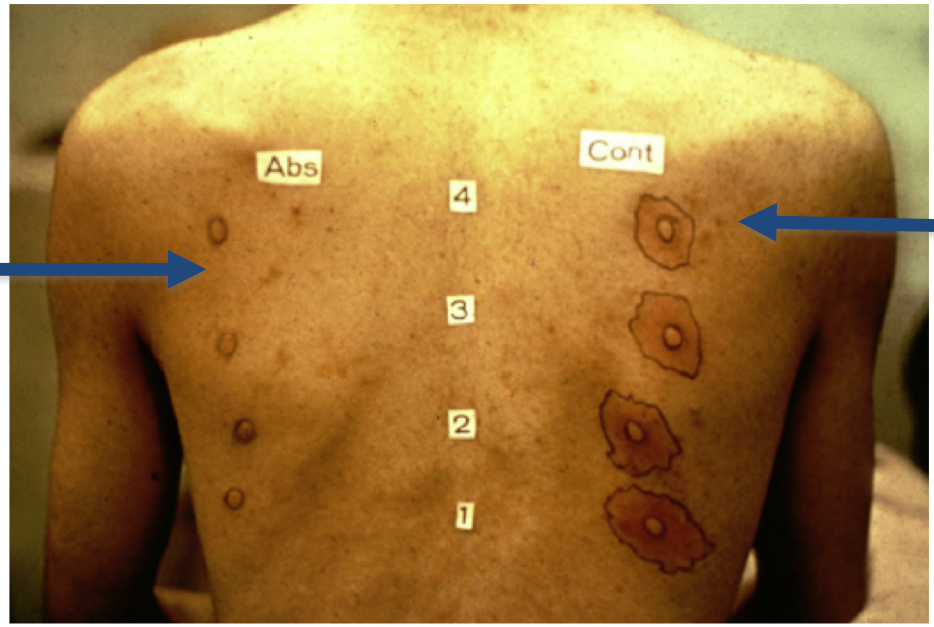
Les travaux du couple Ishizaka :

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**

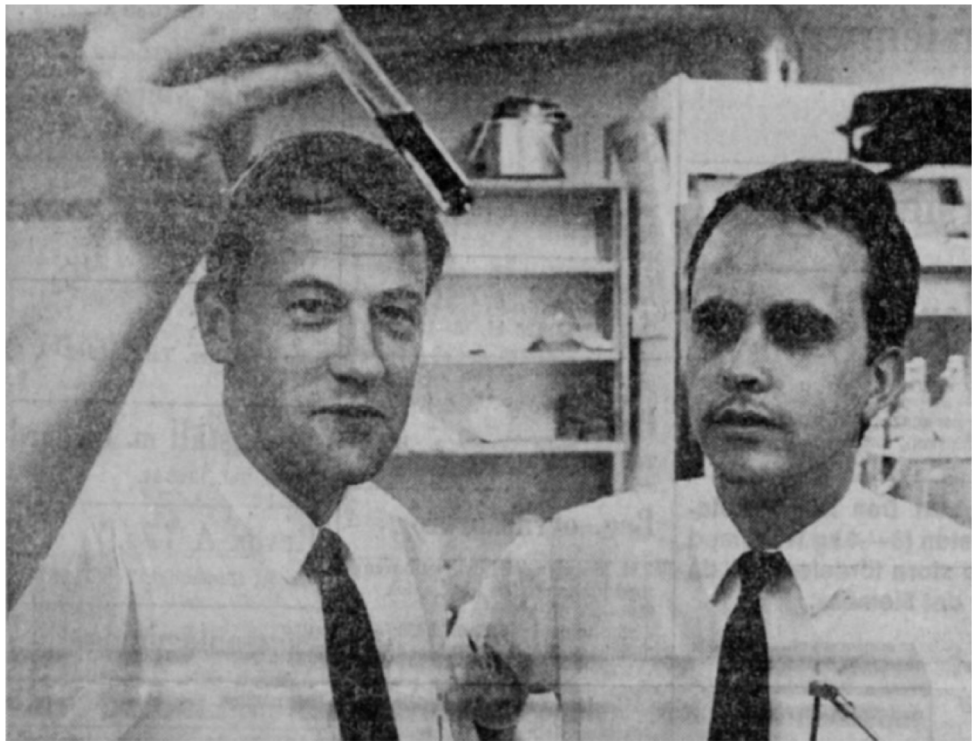


Injection des mêmes dilutions incubées avec du sérum normal de lapin

- **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 : « γE globuline » :**
  - **des chaînes lourdes différentes des IgG, A, M et D**
  - **des chaînes légères *kappa* et *lambda***

Ishizaka and Ishizaka, *J Allergy Clin Immunol*, **2016**

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 γE réagit également avec l'IgND
  - ✓ l'IgND bloque la réaction d'une anti-γE globuline dans un test biologique d'activité réaginique :
  - ✓ **γE 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**

Le « RAST » :

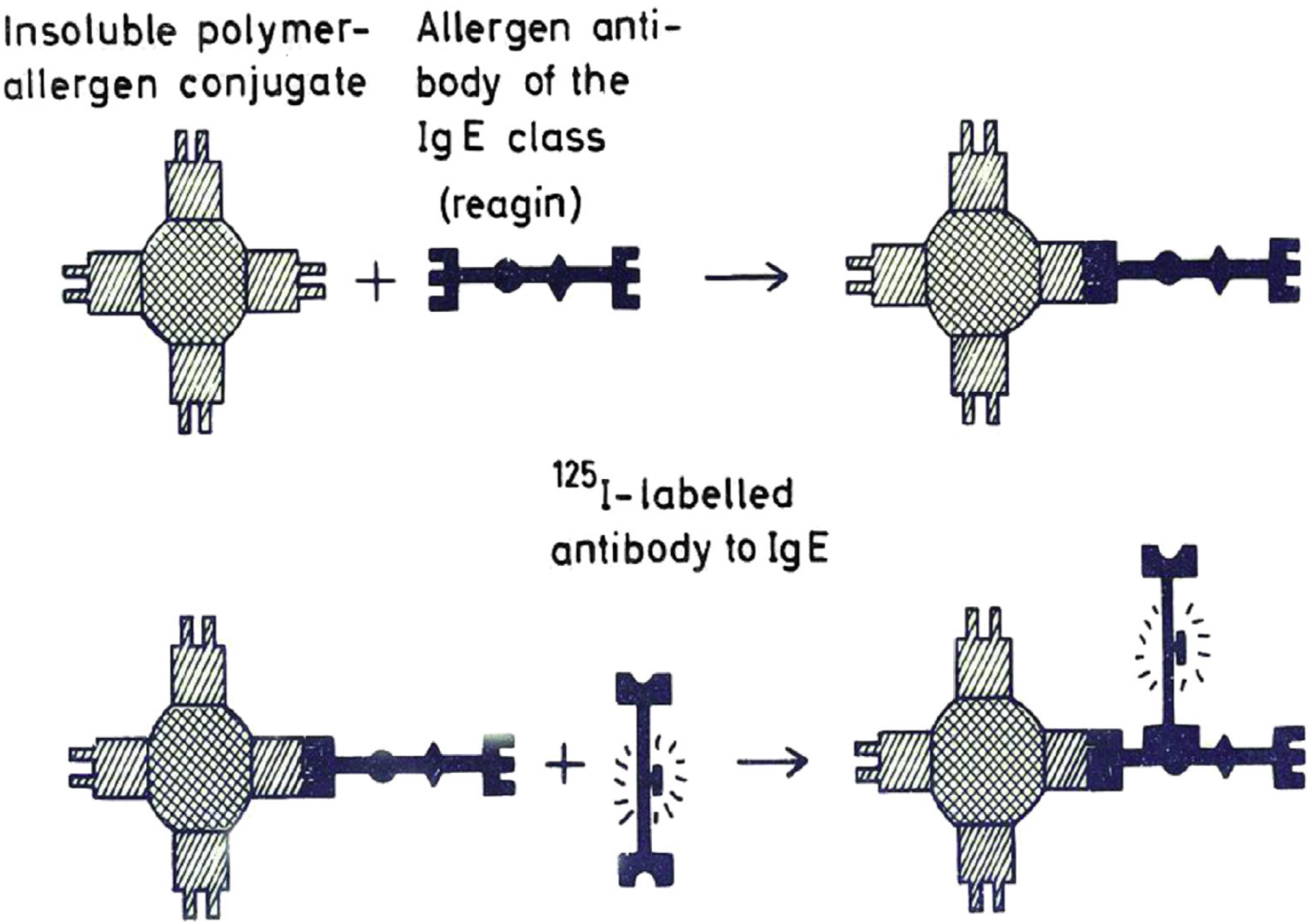


FIG 6. Principles of the RAST.

Johansson, *J Allergy Clin Immunol*, **2016**

Hommage à M. Peter Shackford :

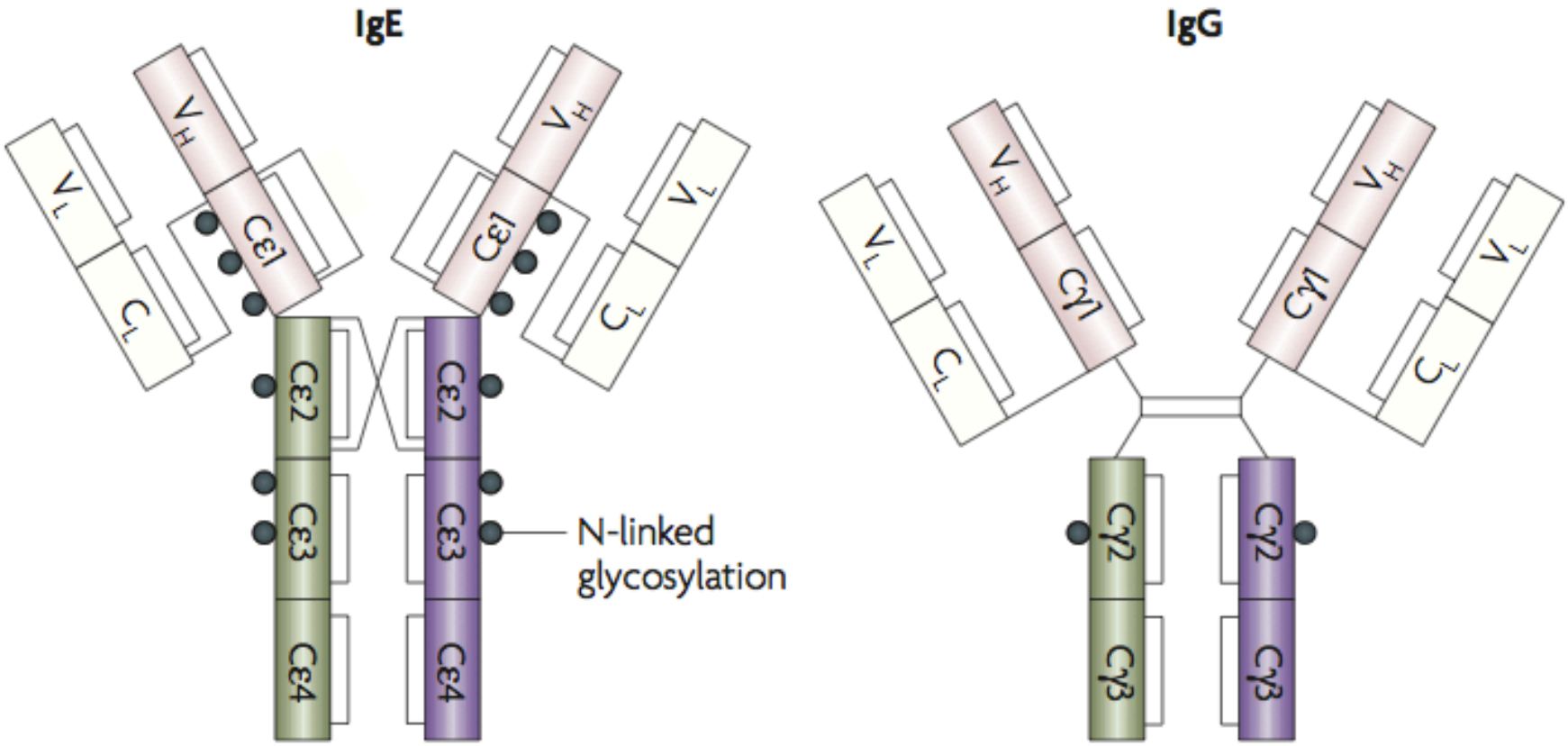
- Patient admis au *Dartmouth College Hospital* en 1968 pour un myélome de type inconnu : **c'est le 2ième cas de myélome à IgE rapporté**
- Des plasmaphérèses hebdomadaires réalisées pendant une année ont permis de collecter plus de **30L de plasma**
- L'IgE monoclonale (PS-IgE) a été purifiée à partir 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 !

Saito H., Ishizaka T.,Ishizaka K., *Allergology International*, **2013**

Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

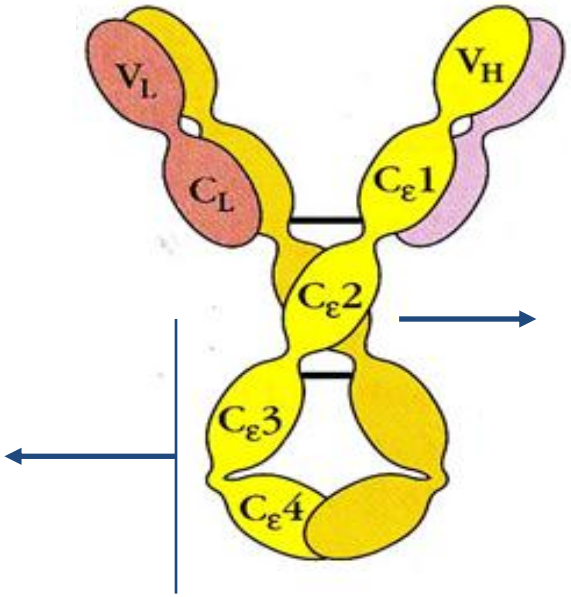
- La découverte de l'IgE
- **Portait de l'IgE**
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

Structure des IgE :



Gould and Sutton, *Nature Rev Immunology,* **2008**

Propriétés des IgE :



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

Cε2 : le plus « spécifique » des IgE :

- Aspect très replié
- Très compact

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

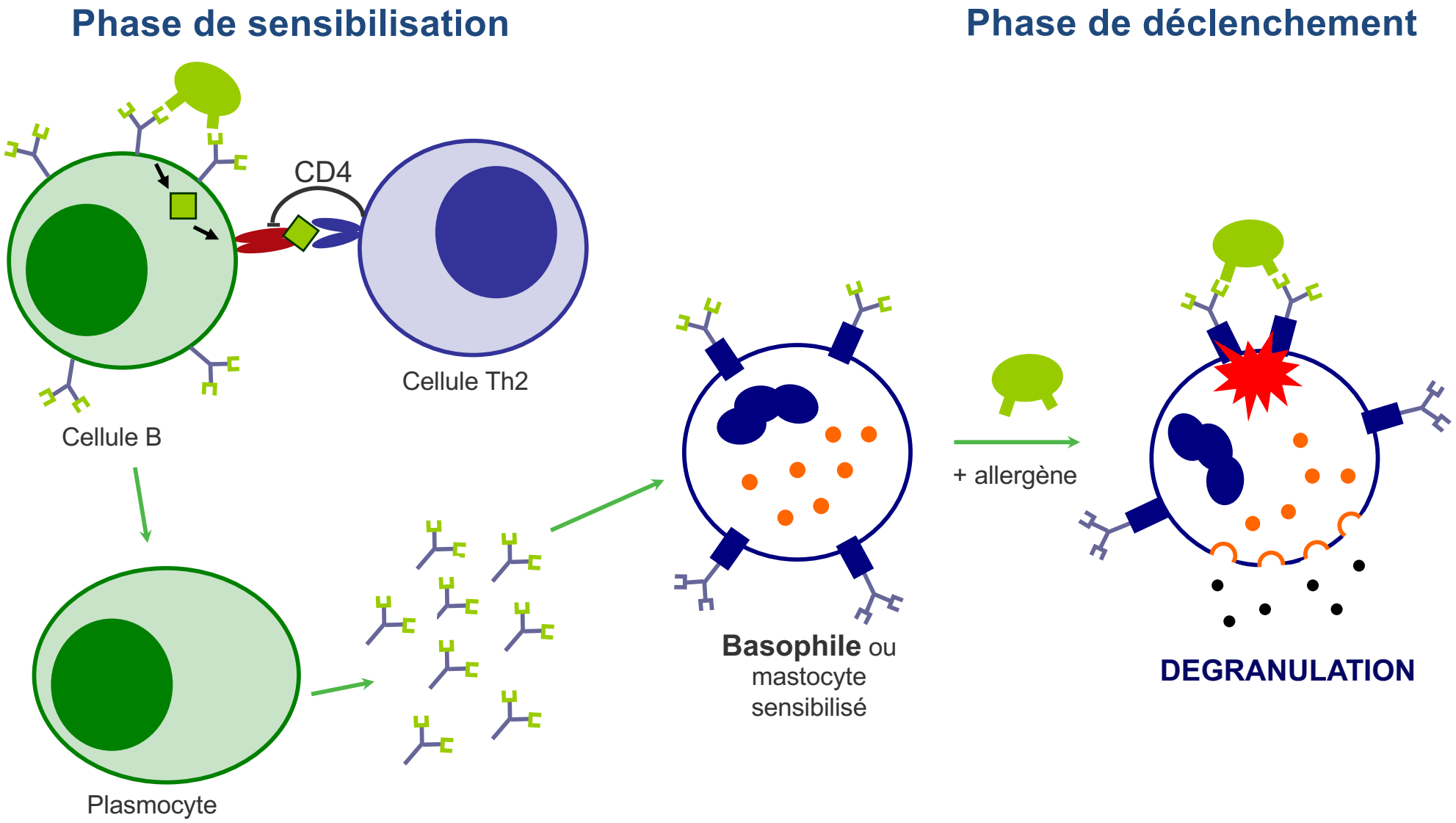
Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

- 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**	**- 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)	- 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	- 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	- Induration, nodule - HS tuberculinique - Dermatite de contact - Rejet de greffe

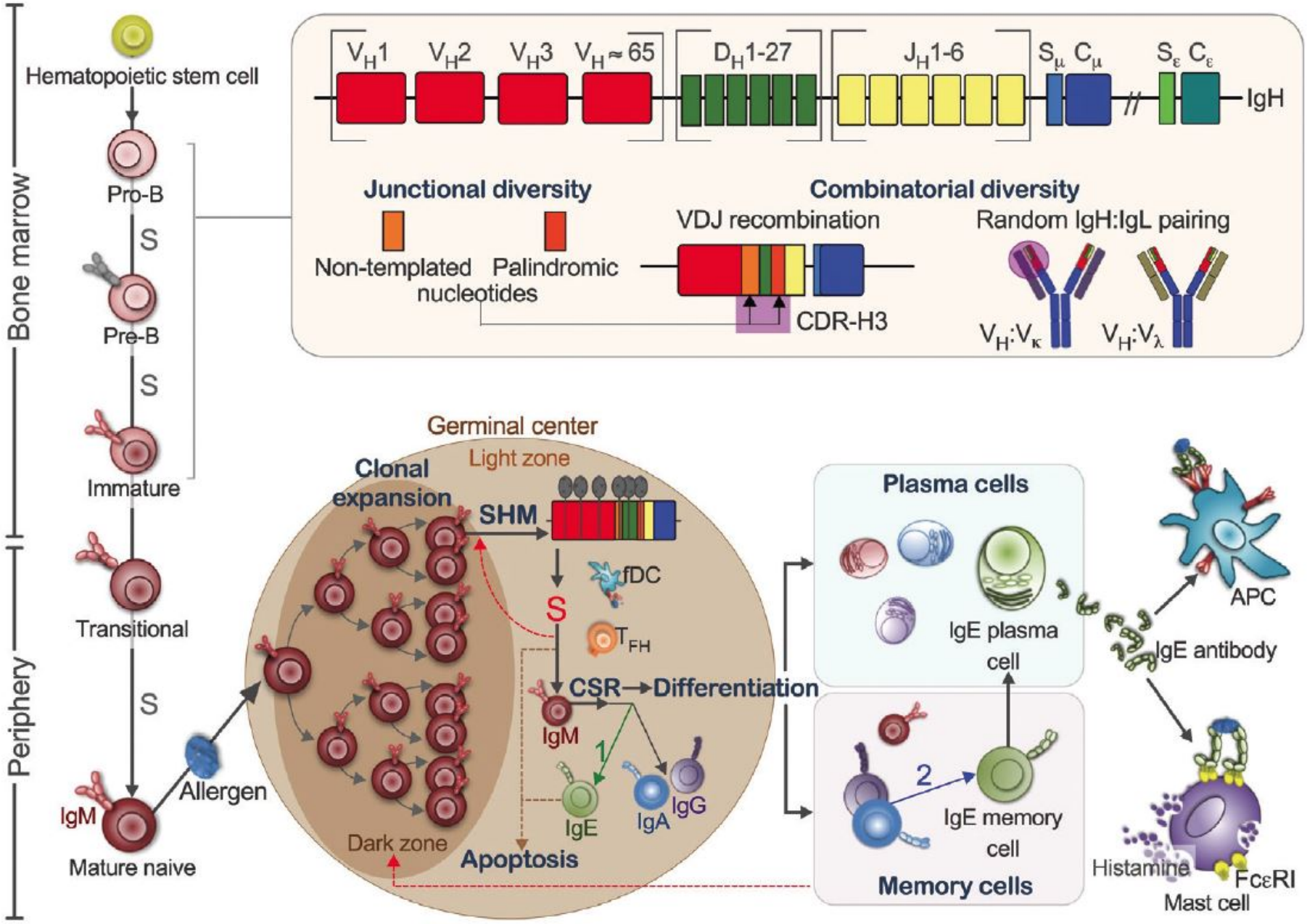
La synthèse des IgE :



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

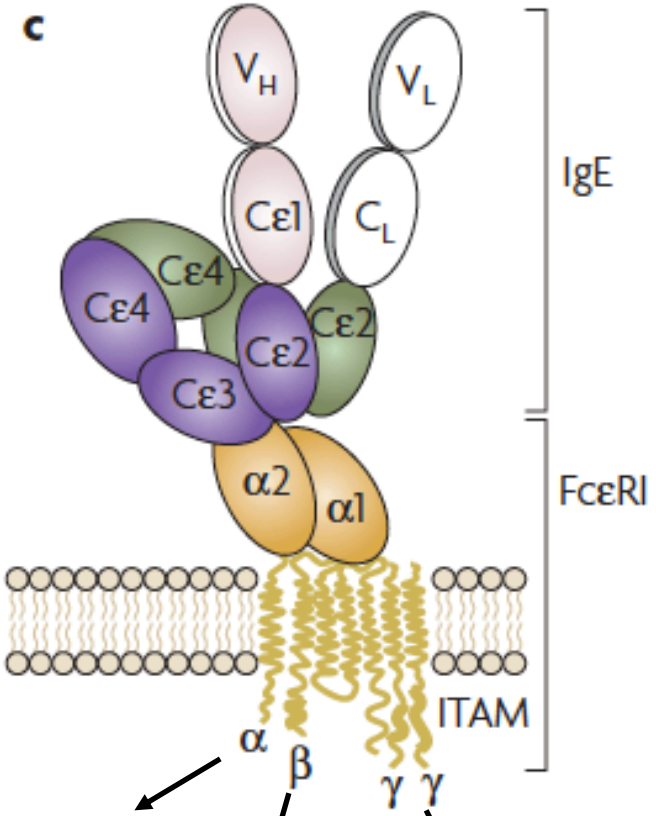
(Portier et Richet, 1902)

Développement du répertoire B IgE+:



Gould and Wu, *Int. Immunology,* **2018**

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



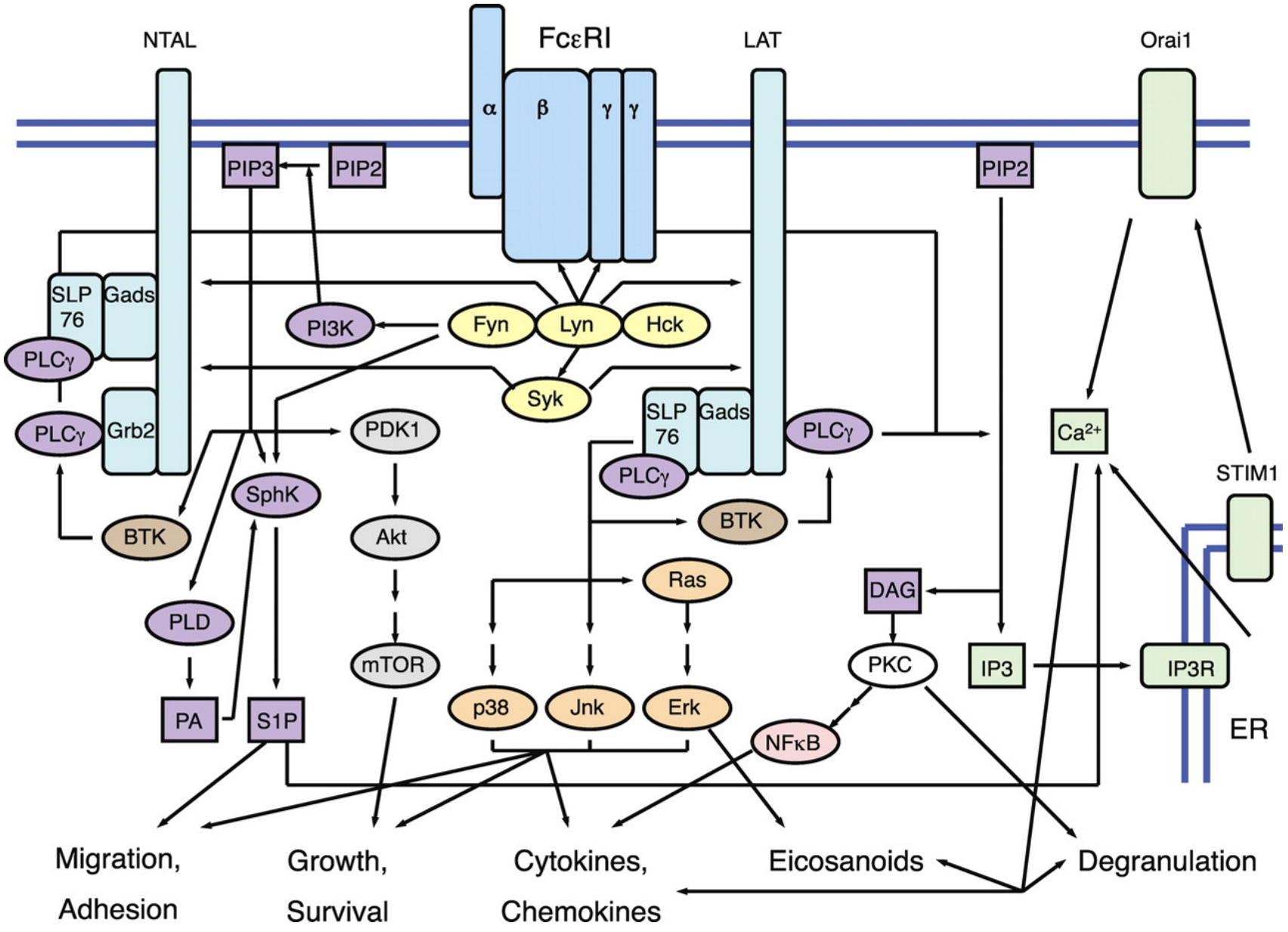
2 domaines Ig : **liaison** à l'IgE

Transmembranaire :
- Stabilité
- ITAM

X2, intracellulaire :
- ITAM
- Transduction

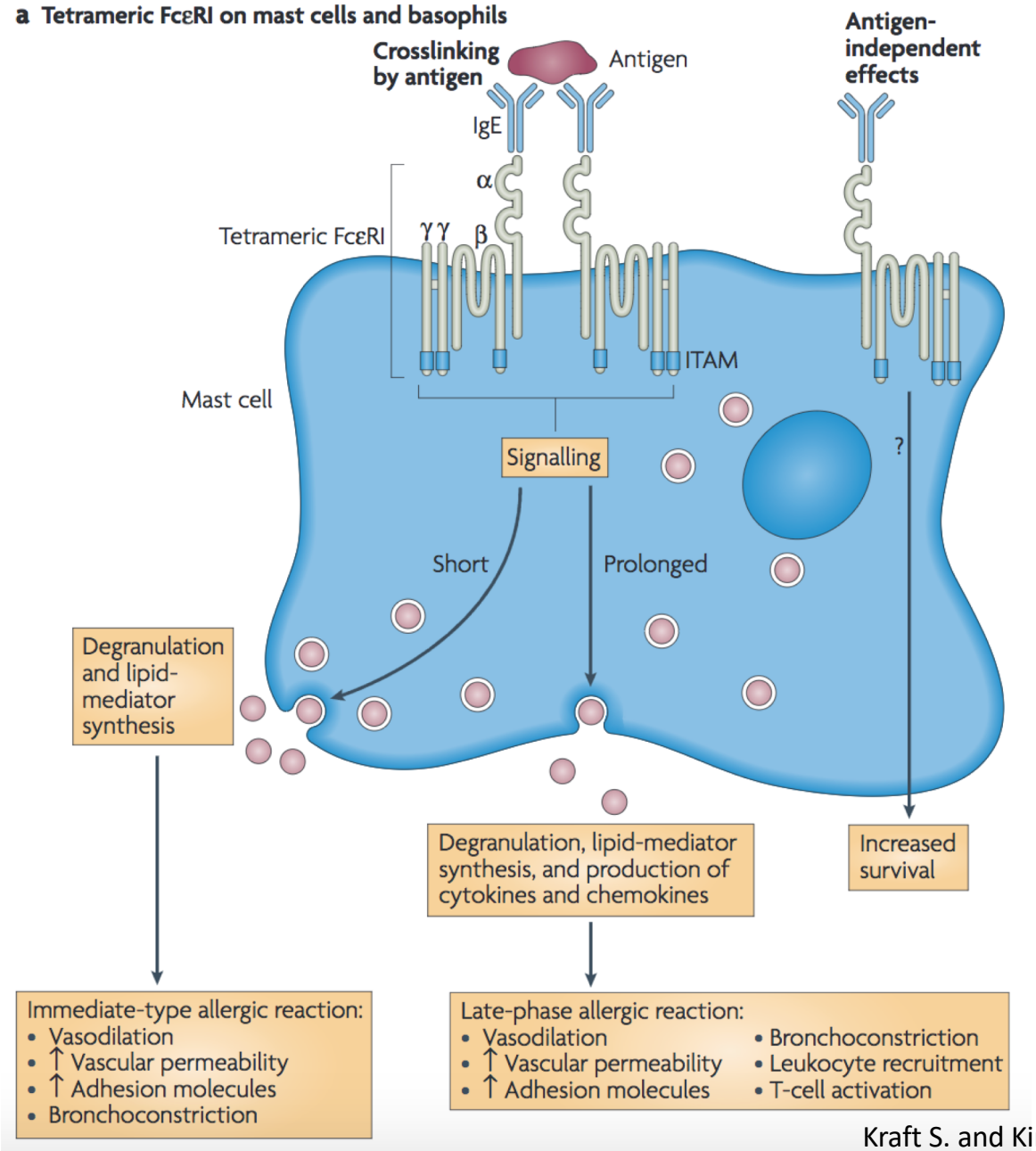
Gould and Sutton, *Nature Rev Immunology,* **2008**

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



Wu LC, *J Biol Chem*, **2011**

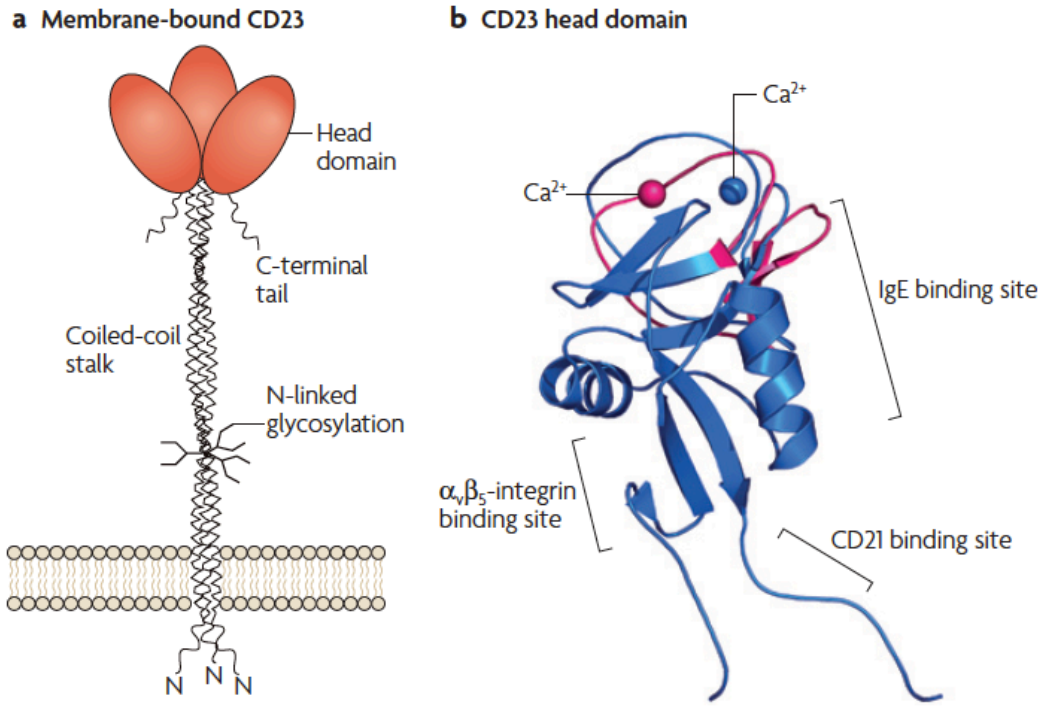
Les conséquences de l'activation par le FcεR-I :



Kraft S. and Kinet J.P., *Nature Reviews Immunology,* **2007**

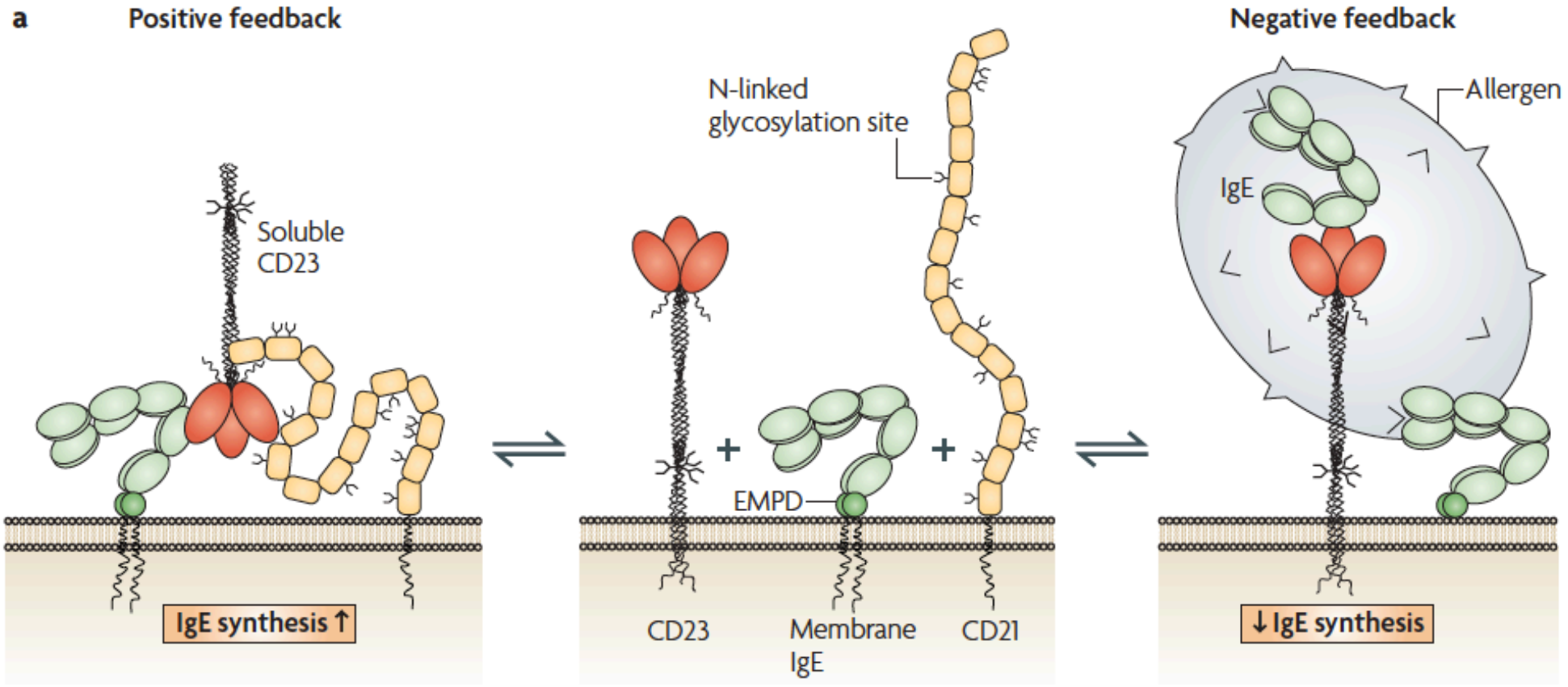
Egalement un récepteur de faible affinité : CD23 :

- 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



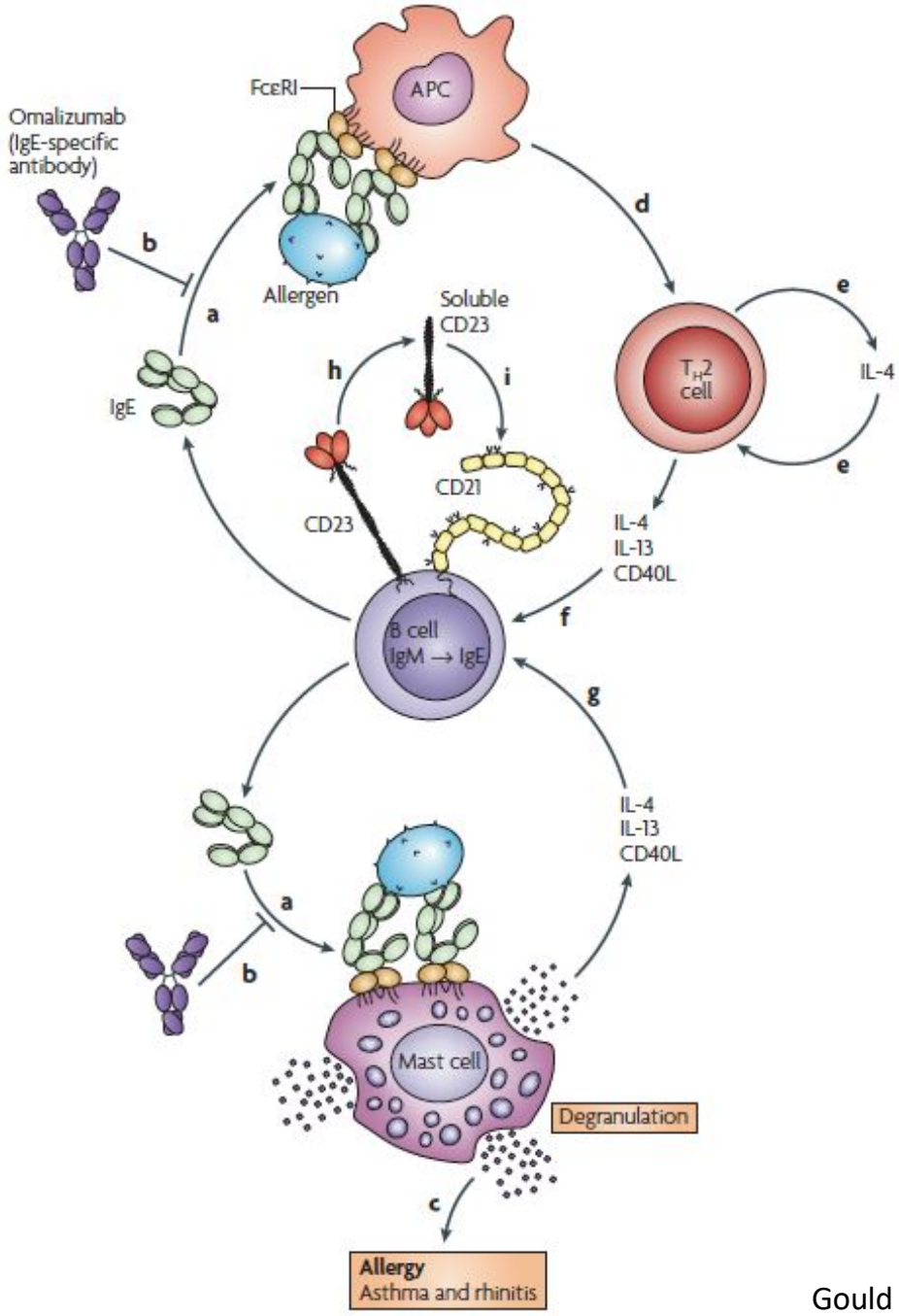
Gould and Sutton, *Nature Rev Immunology,* **2008**

La régulation de la synthèse des IgE par CD23 :



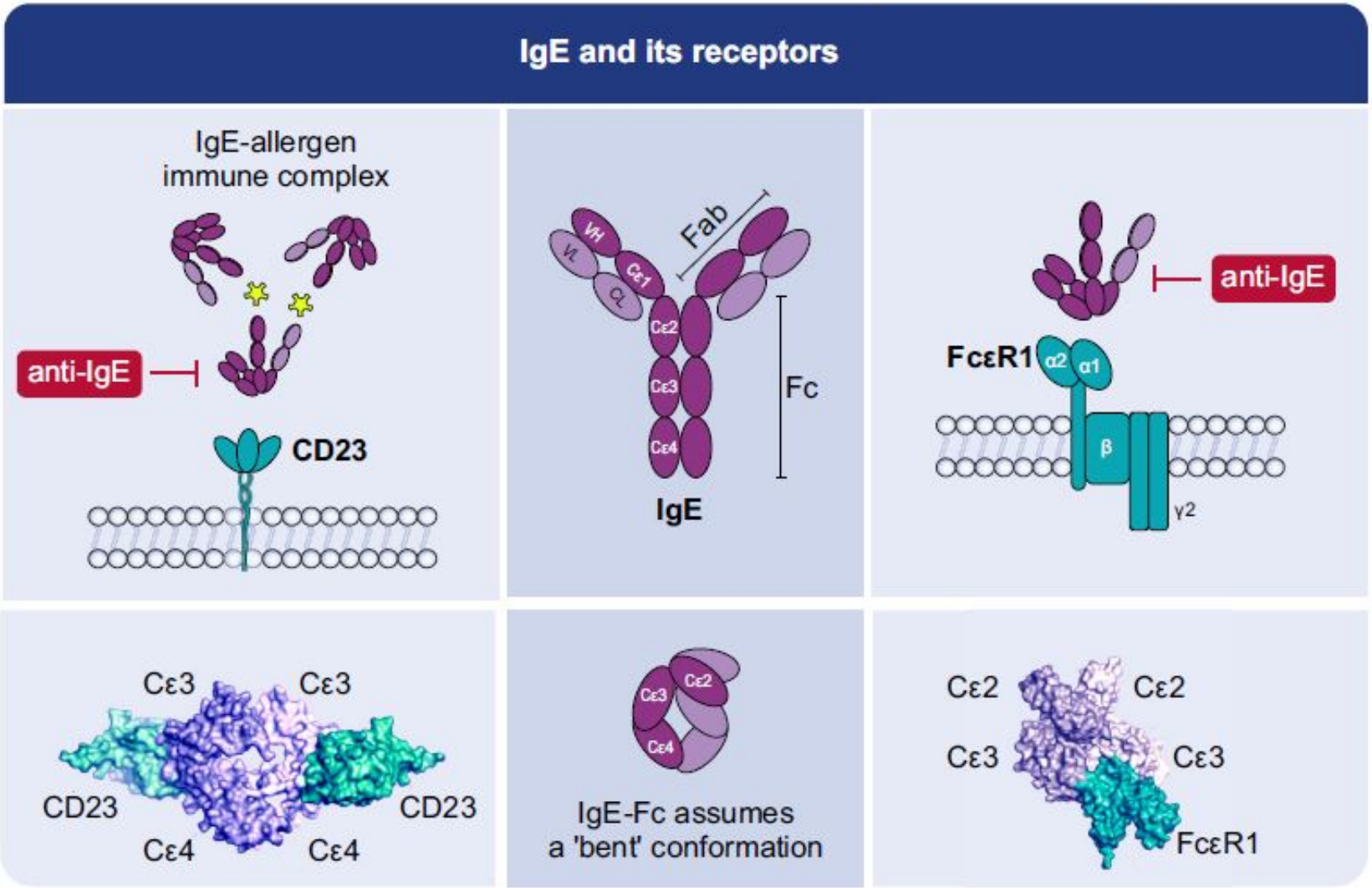
Gould and Sutton, *Nature Rev Immunology,* **2008**

Un « cercle vicieux » :



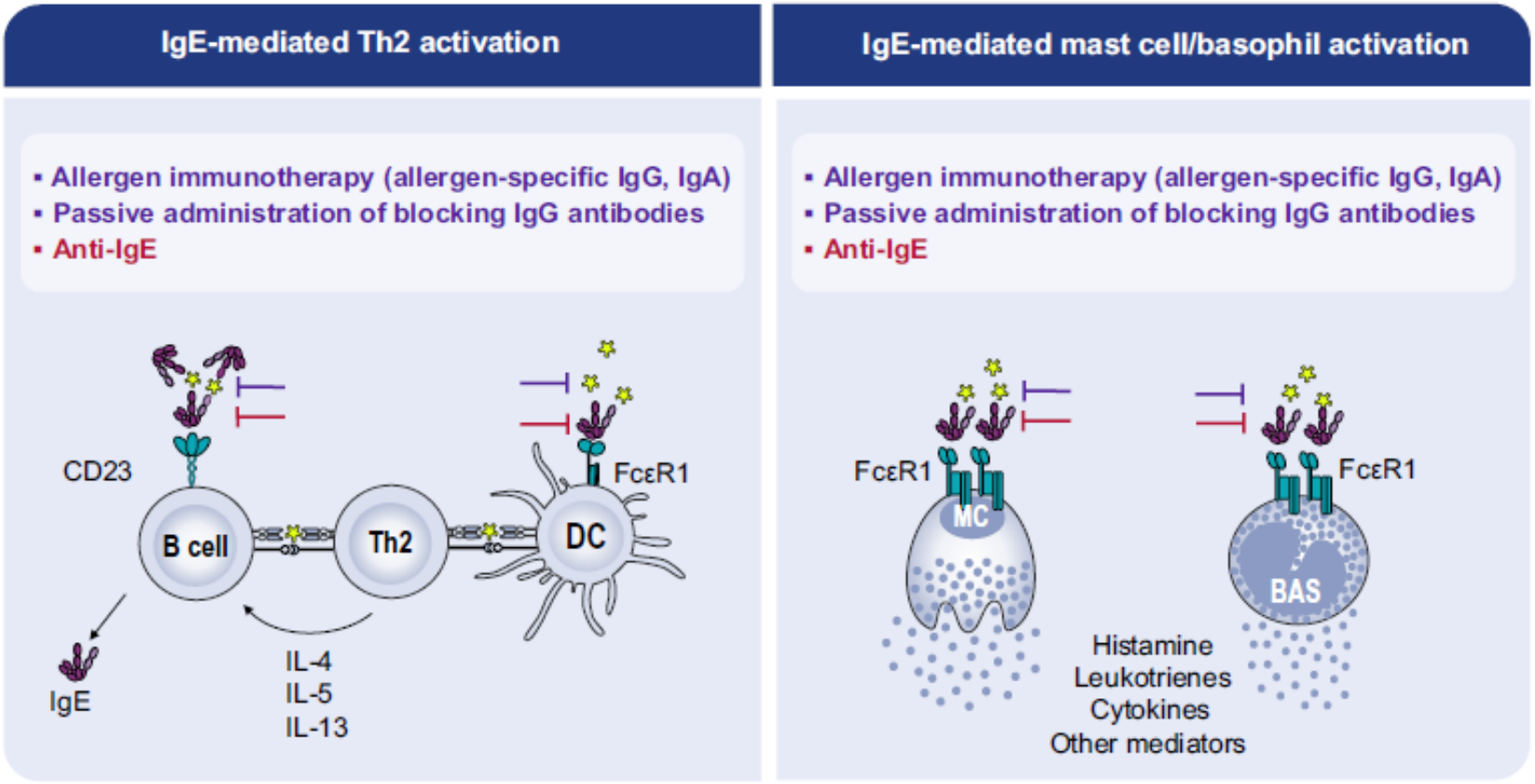
Gould and Sutton, *Nature Rev Immunology,* **2008**

Pour résumer : les IgE et leurs récepteurs :



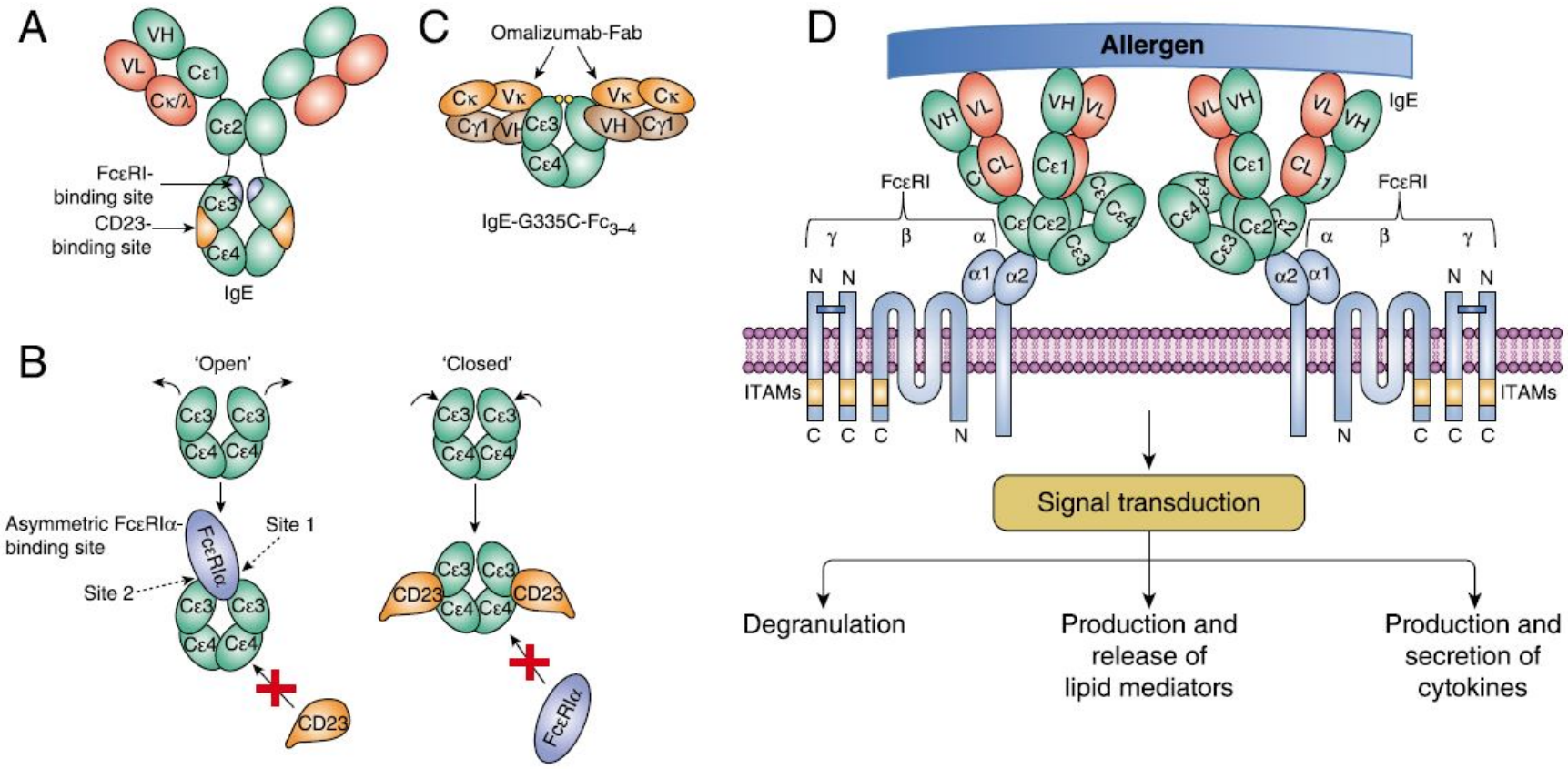
Shamji M *et al*. Allergy, **2021**

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



Shamji M *et al*. Allergy, **2021**

IgE et omalizumab:

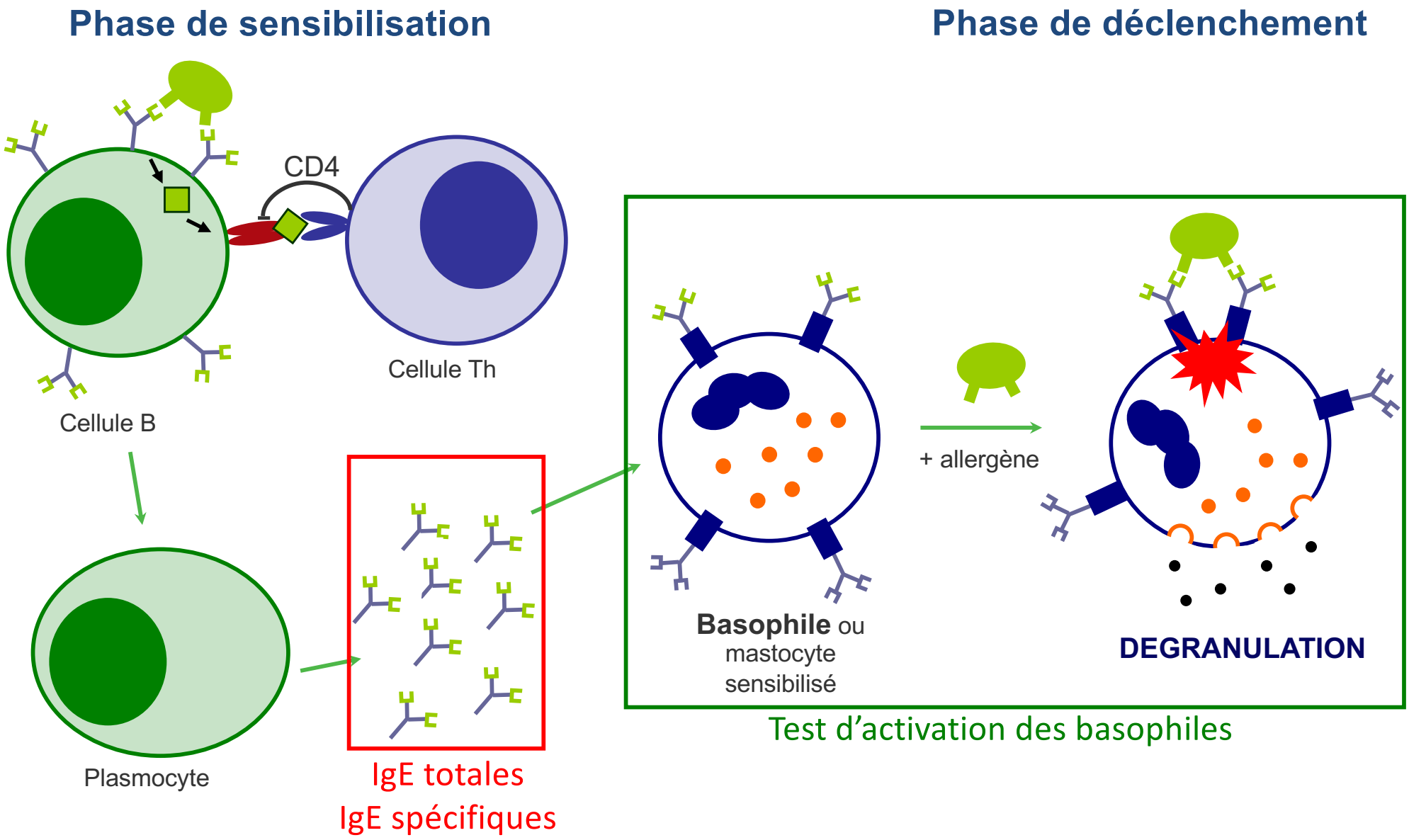


Kawakami and Blank, J Immunol, **2021**

Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

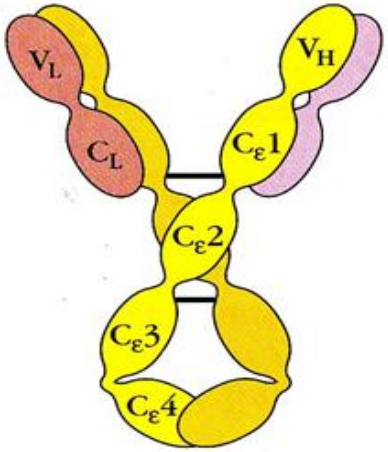
- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- **L'IgE au cœur du diagnostic biologique**
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

L'IgE au cœur du diagnostic biologique :



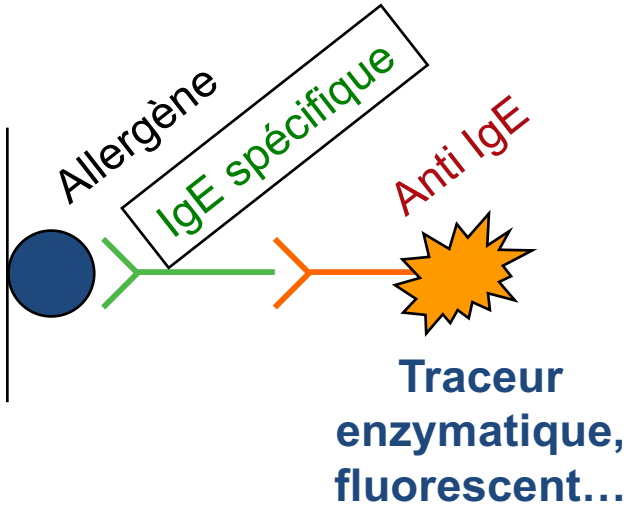
Dosage des IgE totales

- 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
  - Aspergilose 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** !

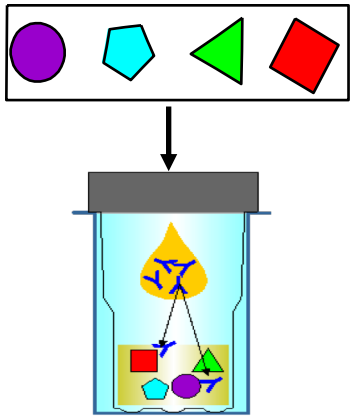
- Quantification des résultats : affiner l'interprétation

- Réactions croisées à prendre en compte dans l'interprétation

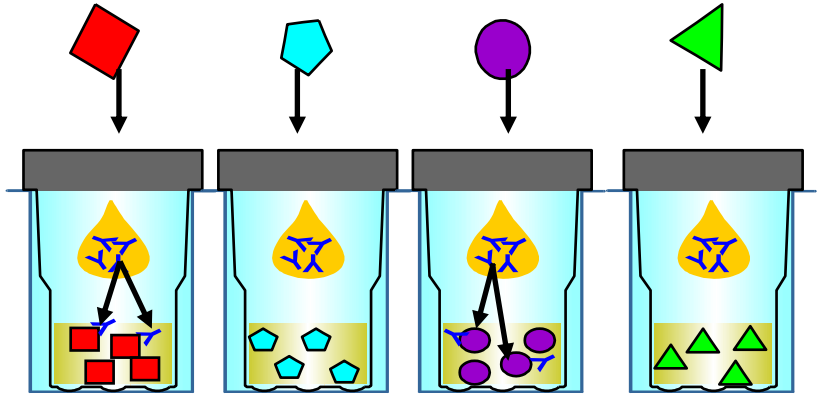
- (R)Evolution de la biologie de l'allergie : **les allergènes moléculaires**

Extraits totaux *vs* allergènes moléculaires :

Extrait total



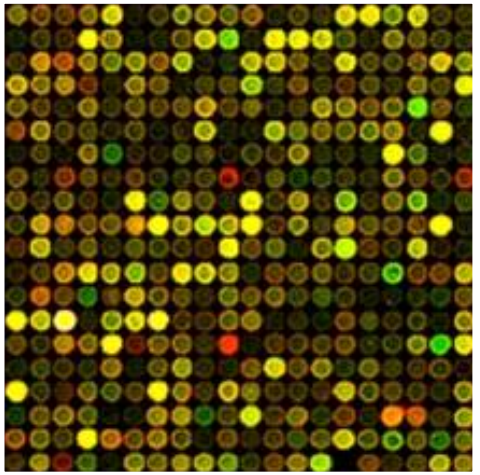
Composants allergéniques natifs ou recombinants



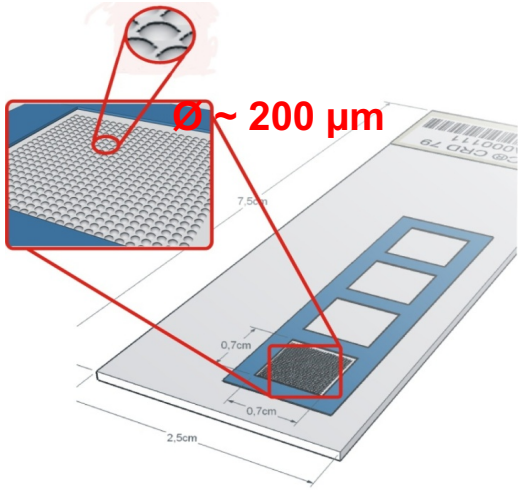
- Dosages plus spécifiques
- Compréhension et « dépistage » de réactions croisées
- Aide à l'interprétation de polysensibilisations
- Outils pour améliorer/personnaliser la prise en charge du patient (décision d'immunothérapie, établir un risque de réaction sévère...)

Du test unitaire vers le test multiplex :

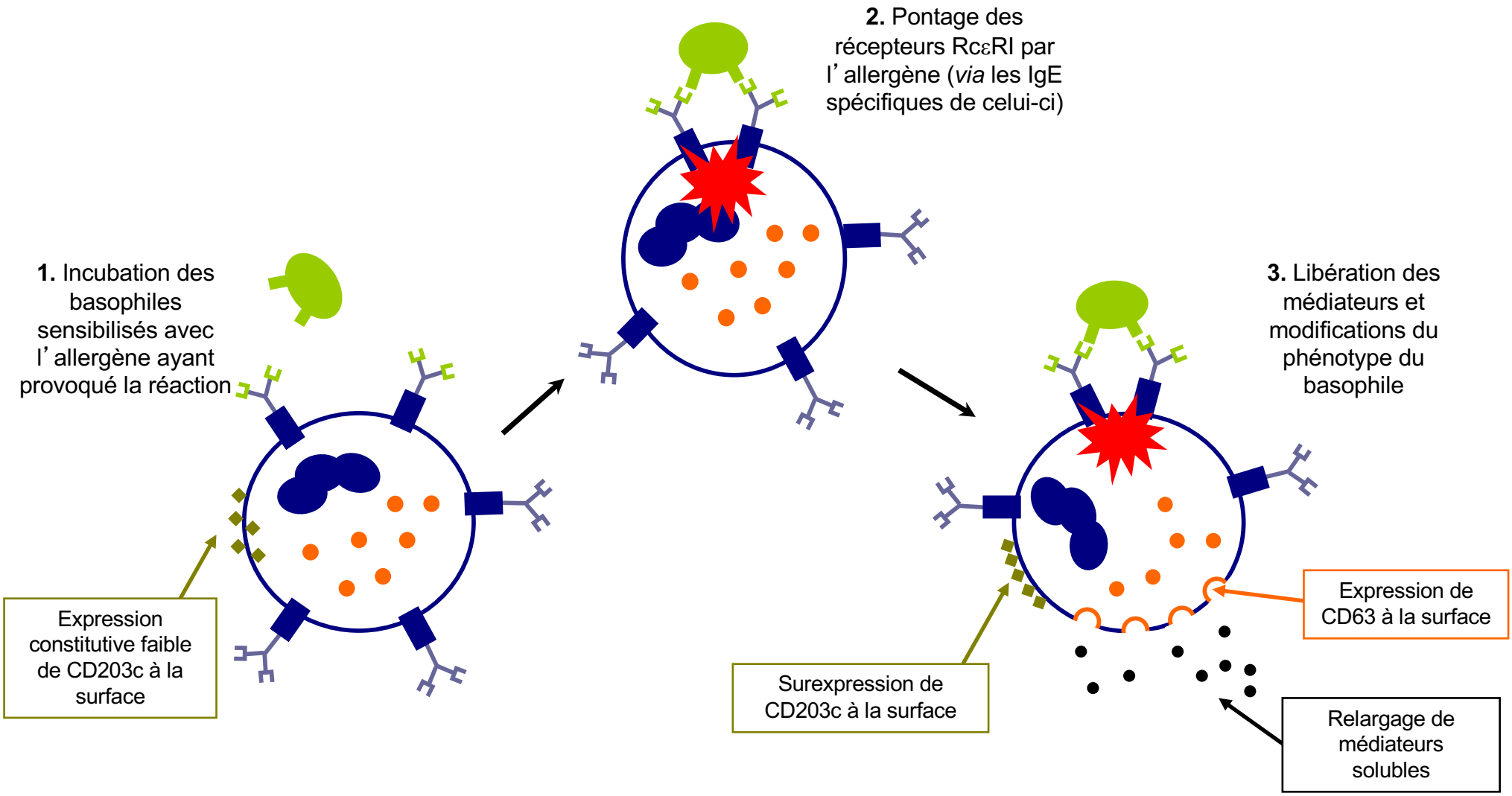
- La possibilité de fixer différentes biomolécules sur un format microscopique
- La possibilité d'obtenir simultanément un (très) grand nombre de résultats
- De très faibles quantités de sérum



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



Tests fonctionnels : TAB

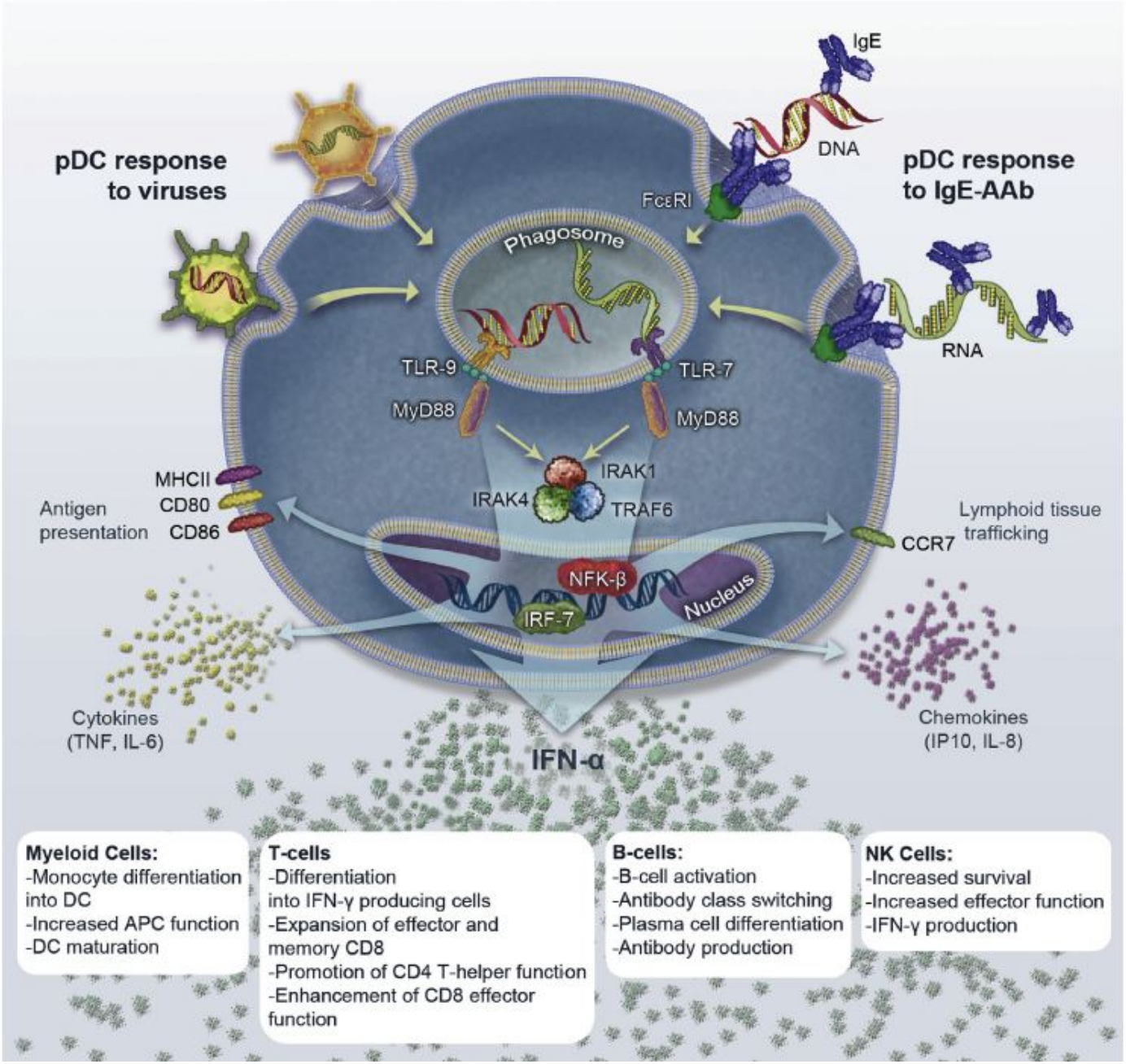


- **Dosage des médiateurs libérés**
- **Mesure des modifications phénotypiques en cytométrie**

Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

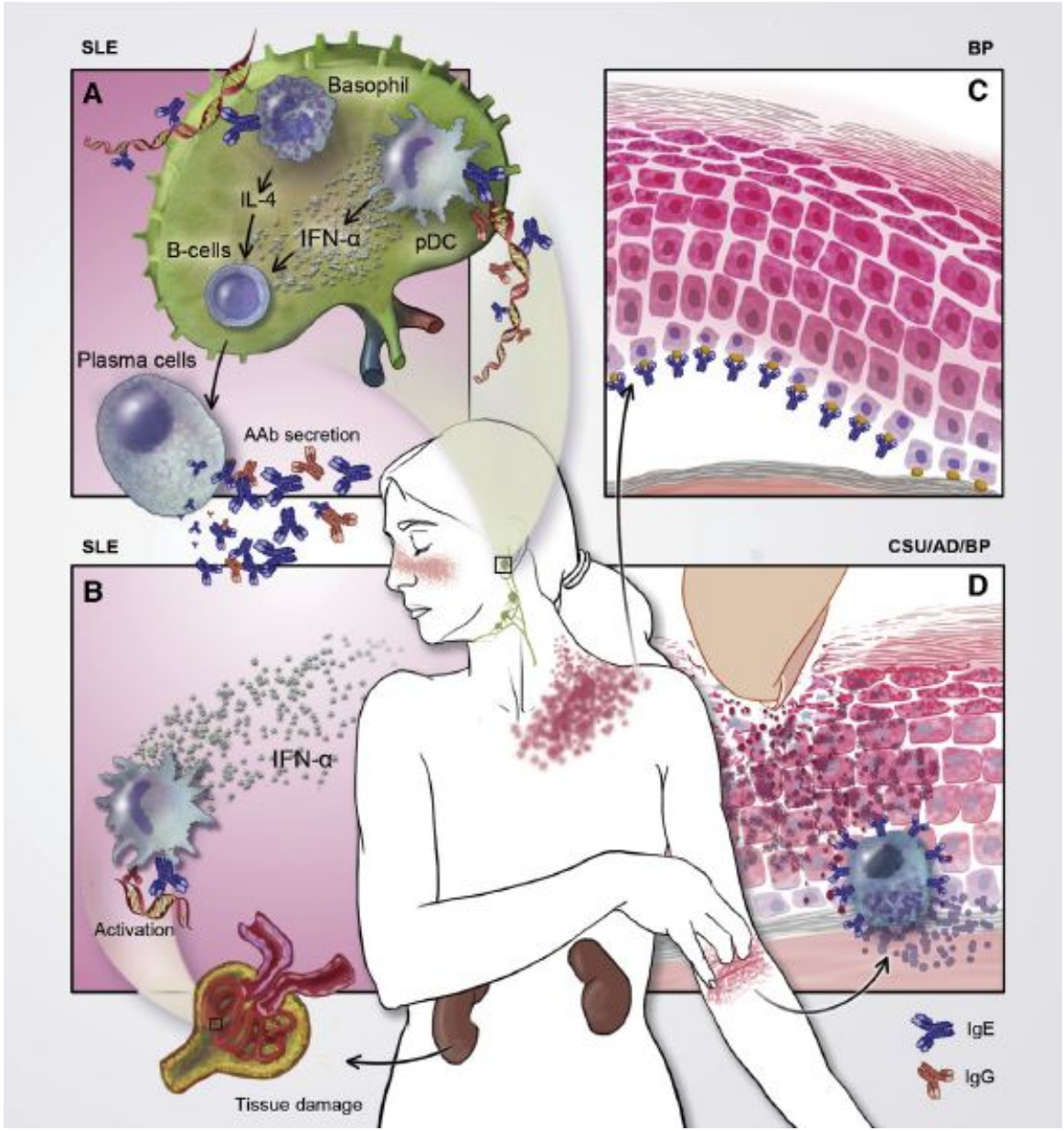
- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- **L'IgE ne se limite pas à l'allergologie**
- De nouvelles approches d'IT ?

IgE et autoimmunité



Sanjuan *et al., J Allergy Clin Immunol,* **2016**

IgE et autoimmunité

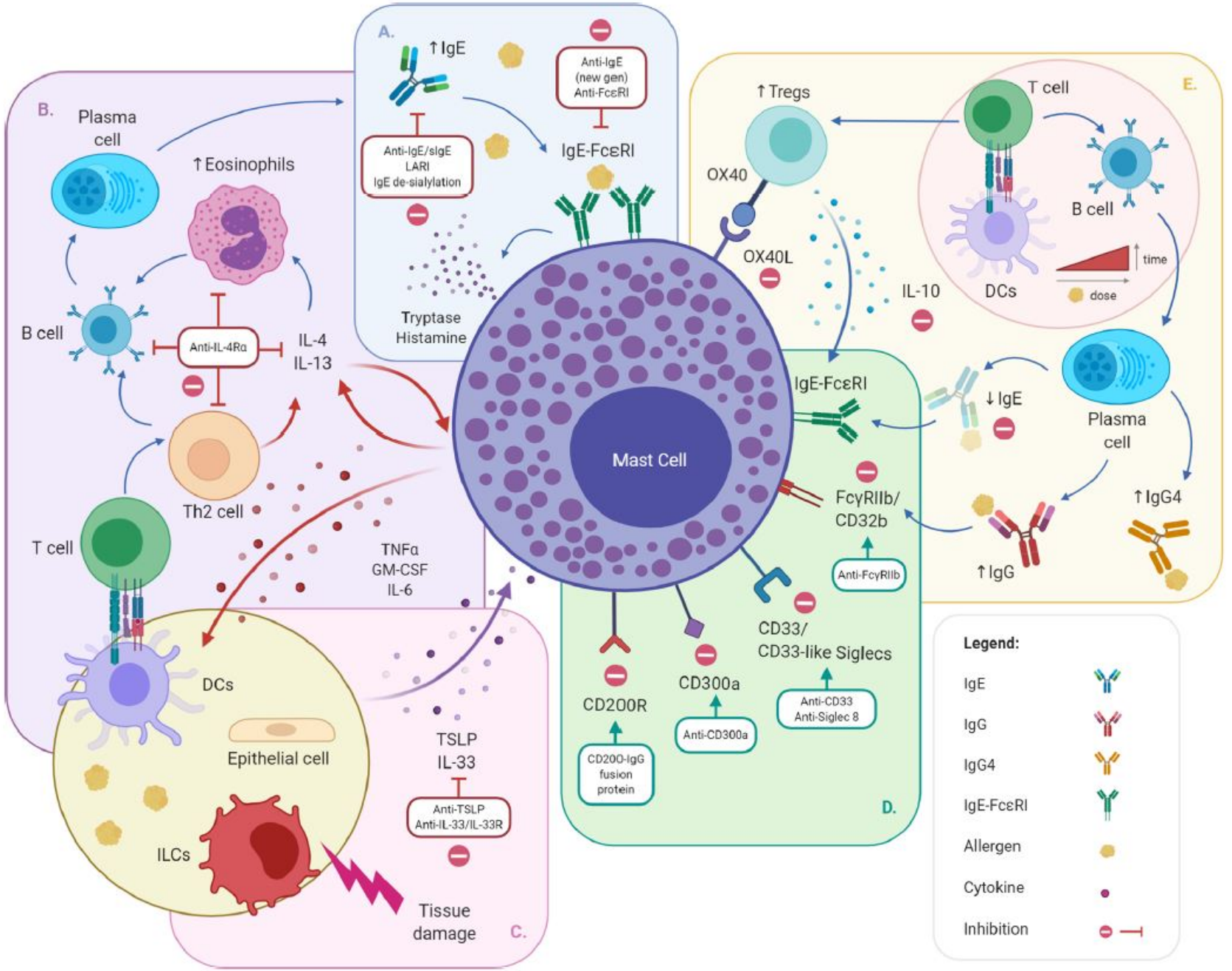


Sanjuan *et al., J Allergy Clin Immunol,* **2016**

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 ?



Tontini C. and Bulfone-Paus S. *et al., Front Immunol,* **2021**

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	
	(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)	UMIN000015545	n/d	Omalizumab, Cow's milk AIT	Cow's milk allergy	2	no	6-14	
	(84)	NCT01157117	DAIT AADCRC-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	
		NCT01716754	CQGE031B2201	QGE031 (Ligelizumab)	Asthma	2	yes	18-75	
		NCT02336425	CQGE031B2204	QGE031 (Ligelizumab)	Asthma	2	yes	18-75	
		NCT01552629	CQGE031X2201	QGE031 (Ligelizumab)	Atopic Dermatitis	2	yes	18-65	
		NCT04513548	CQGE031C2203	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria, Cholinergic Urticaria, Cold Urticaria	1	yes	18-79	
	(123)	NCT02477332	CQGE031C2201	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	2	yes	18-75	
		NCT03437278	CQGE031C2202	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	2	yes	12-18	
		NCT03580369	CQGE031C2302	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	3	yes	12+	
		NCT03580356	CQGE031C2303	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	3	yes	12+	
		NCT01723254	ANTI-IGE VACCINE	Anti-IgE Vaccine (PF-06444753, PF-06444752)	Allergic Rhinits	1	yes	18-55	

Tontini C. and Bulfone-Paus S., *Front Immunol,* **2021**

L'IgE : une belle histoire

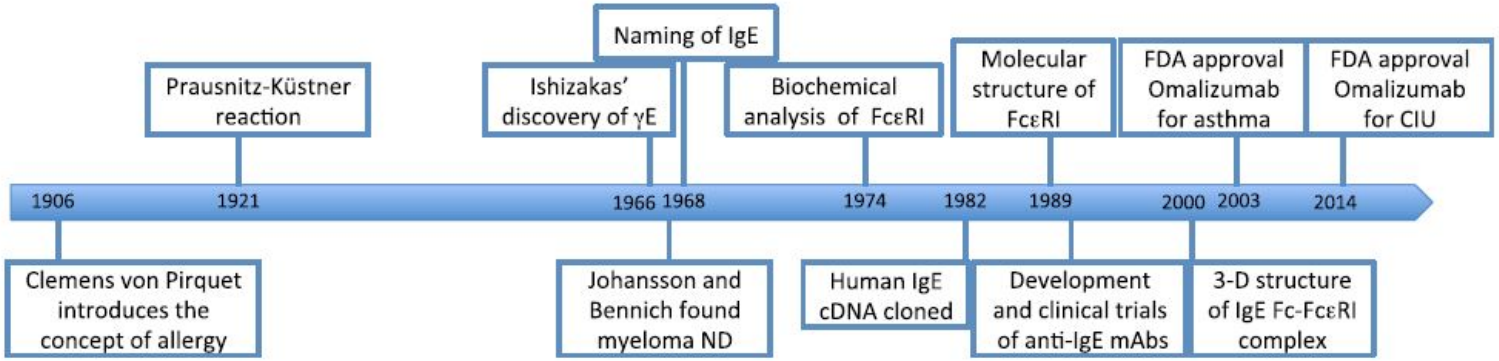


FIGURE 1. Timeline of IgE-related research. The major discoveries related to IgE research that led to the development of IgE-targeting therapeutics are highlighted.

Kawakami and Blank, J Immunol, **2021**

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