

# Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

---

15 décembre 2023

**Anaïs Nombel**

AHU

Service d'immunologie biologique HCL



# 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

---

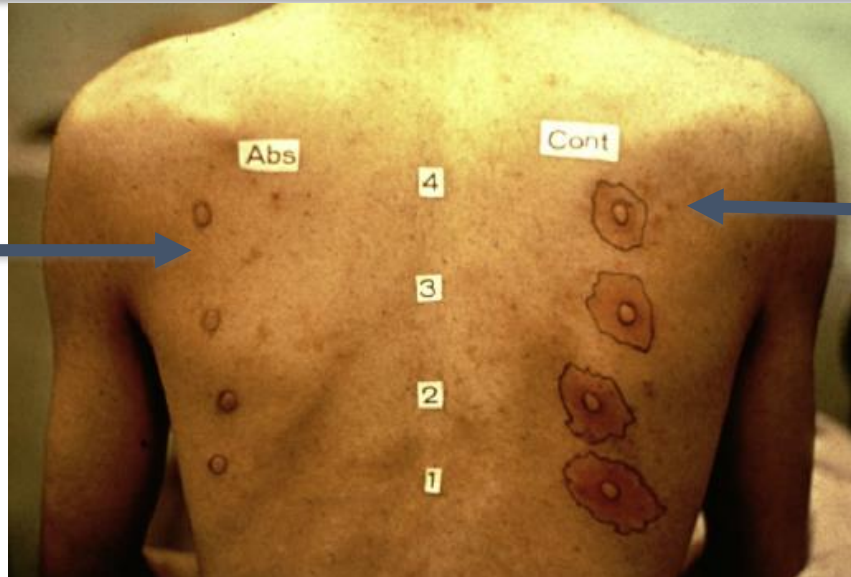


Teruko & Kimishige Ishizaka

- 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** : «  $\gamma E$  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



# Les travaux suédois à Uppsala

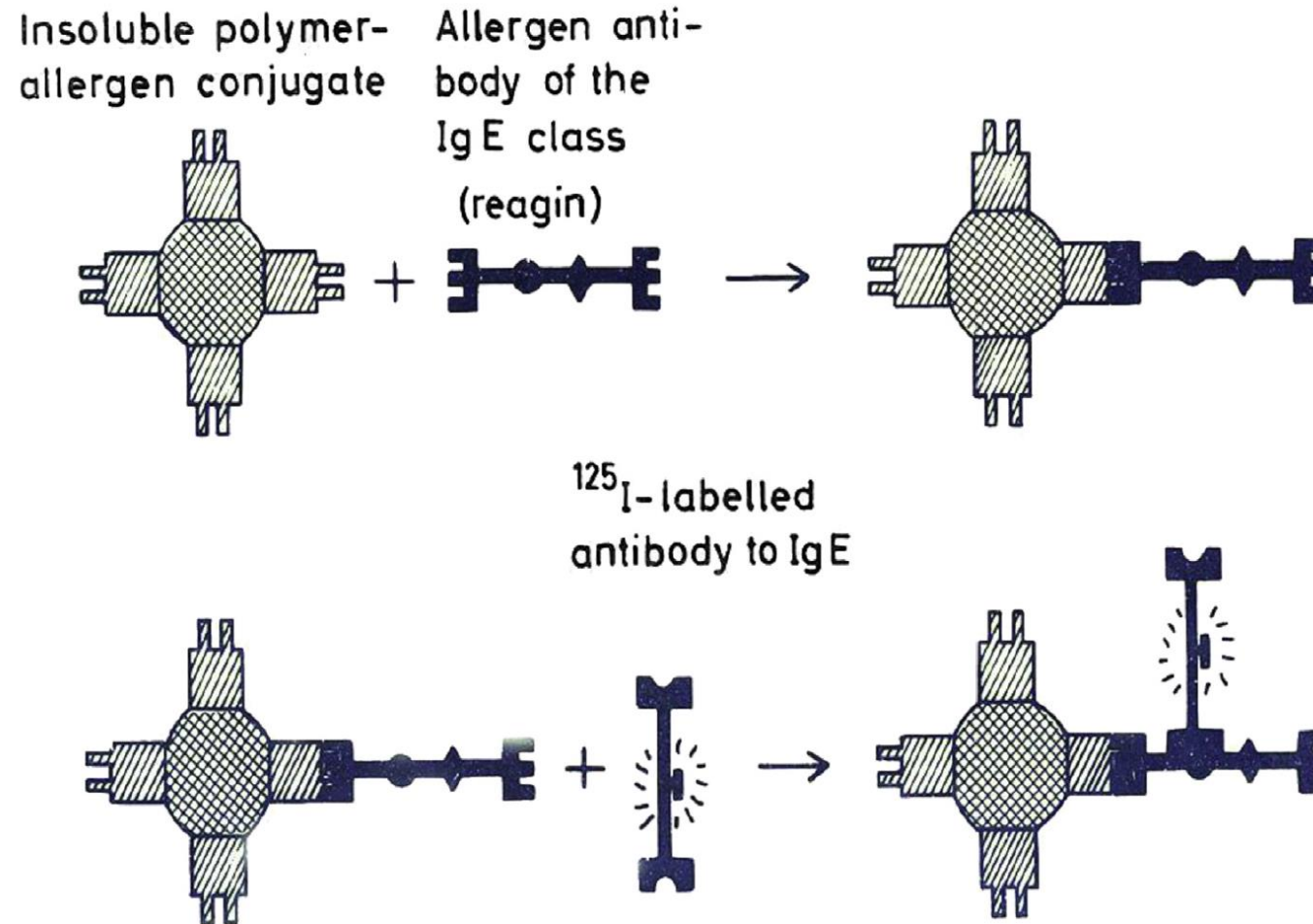


FIG 6. Principles of the RAST.

# La rencontre des deux groupes

---

- En 1967:
  - ✓ l'anti-sérum dirigé contre  $\gamma$ E réagit également avec l'IgND
  - ✓ l'IgND bloque la réaction d'une anti- $\gamma$ E globuline dans un test biologique d'activité réaginique :
  - ✓  **$\gamma$ 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

---

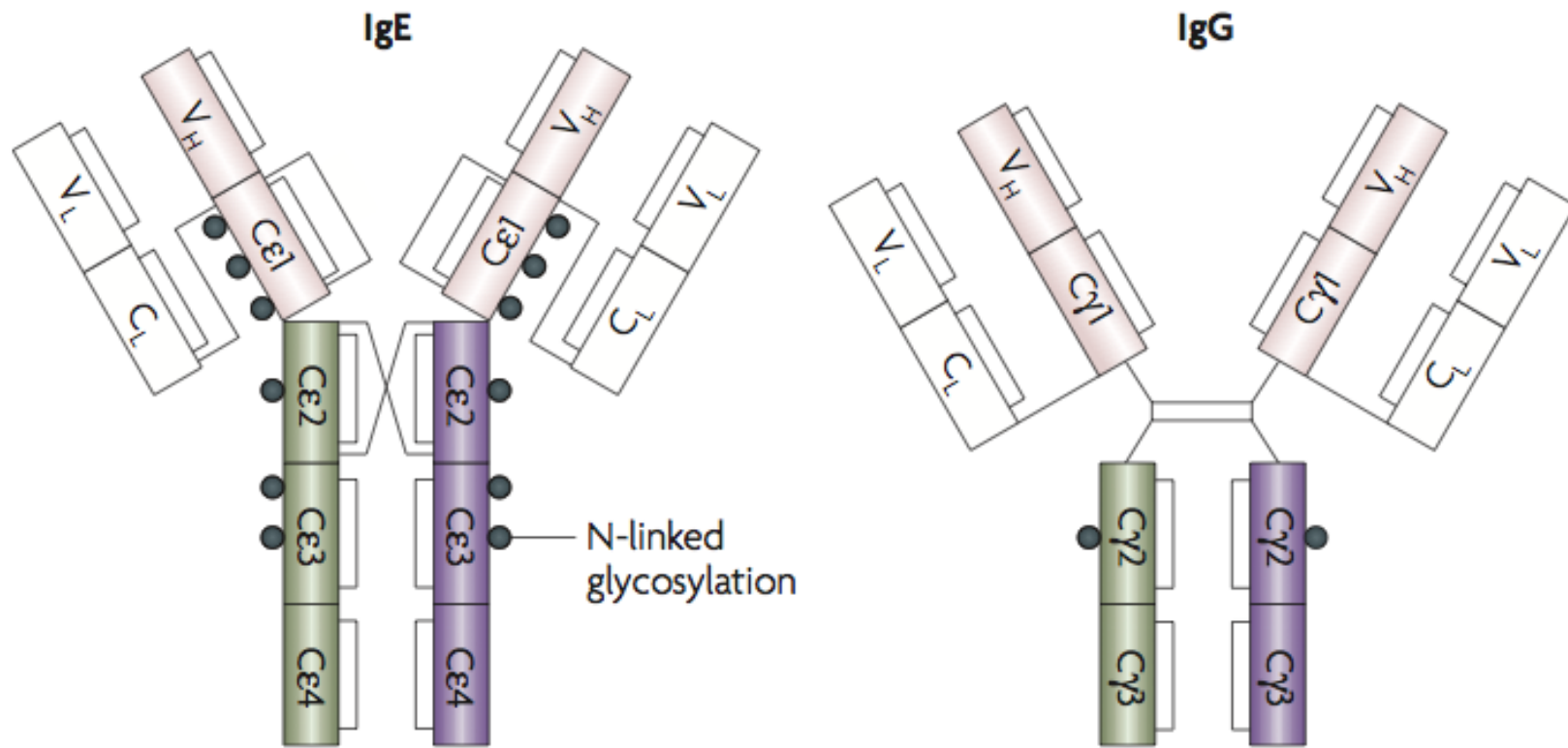
- Patient admis au *Dartmouth College Hospital* en 1968 pour un myélome de type inconnu : **c'est le 2<sup>ème</sup> cas de myélome à IgE rapporté**
- Des plasmaphérèses hebdomadaires réalisées pendant une année ont permis de collecter plus de **30L de plasma**
- L'IgE monoclonale (PS-IgE) a été purifiée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

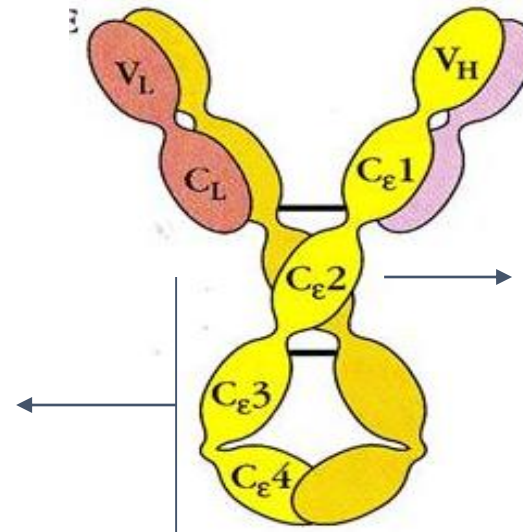
---

- 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<sub>ε2</sub> : 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

---

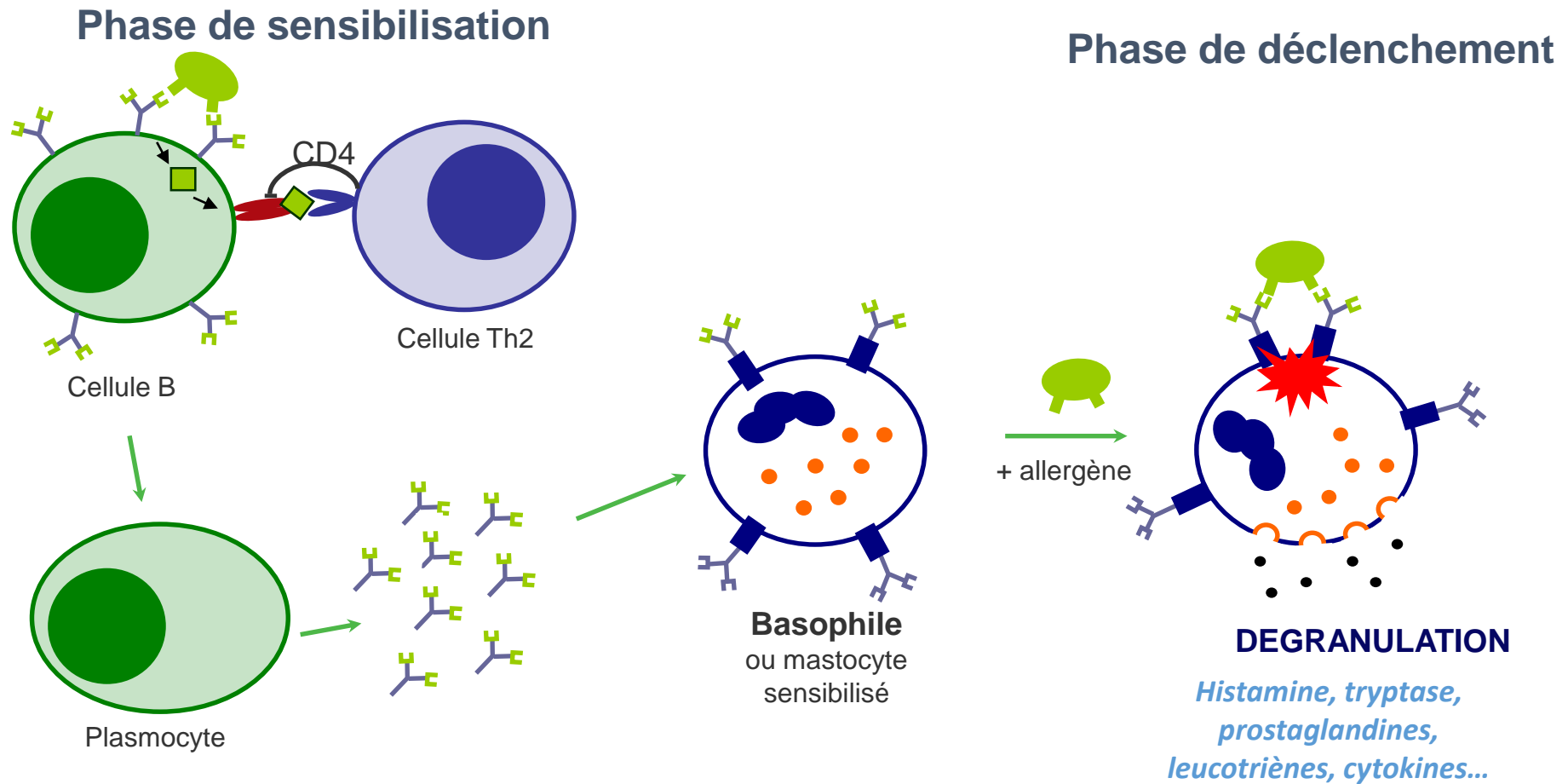
- La découverte de l'IgE
- Portait de l'IgE
- **L'IgE au cœur de la réaction allergique immédiate**
- L'IgE au cœur du diagnostic biologique
- L'IgE ne se limite pas à l'allergologie
- De nouvelles approches d'IT ?

# Classification de Gell & Coombs

	Effecteurs	Délai	Mécanismes	Aspects cliniques
<b>Type I</b>	HS à IgE	immédiat 5-30 min	<b>Pontage par l' Ag des IgE fixées sur mastocytes et basophiles : libération de médiateurs vasoactifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythème</li> <li>- Œdème</li> <li>- Prurit</li> <li>- Anaphylaxie</li> </ul>
<b>Type II</b>	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"> <li>- Transfusion incompatible</li> <li>- Anémie hémolytique autoimmune</li> <li>- Incompatibilité foetomaternelle</li> </ul>
<b>Type III</b>	HS à immuncomplexes	semi-retardée 2-8 h	Dépôt tissulaire d' immuncomplexes : activation C' et réponse inflammatoire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Arthus localisé</li> <li>- Maladie sérique</li> <li>- Glomérulonéphrite</li> <li>- Lupus</li> </ul>
<b>Type IV</b>	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"> <li>- Induration, nodule</li> <li>- HS tuberculique</li> <li>- Dermatite de contact</li> <li>- Rejet de greffe</li> </ul>



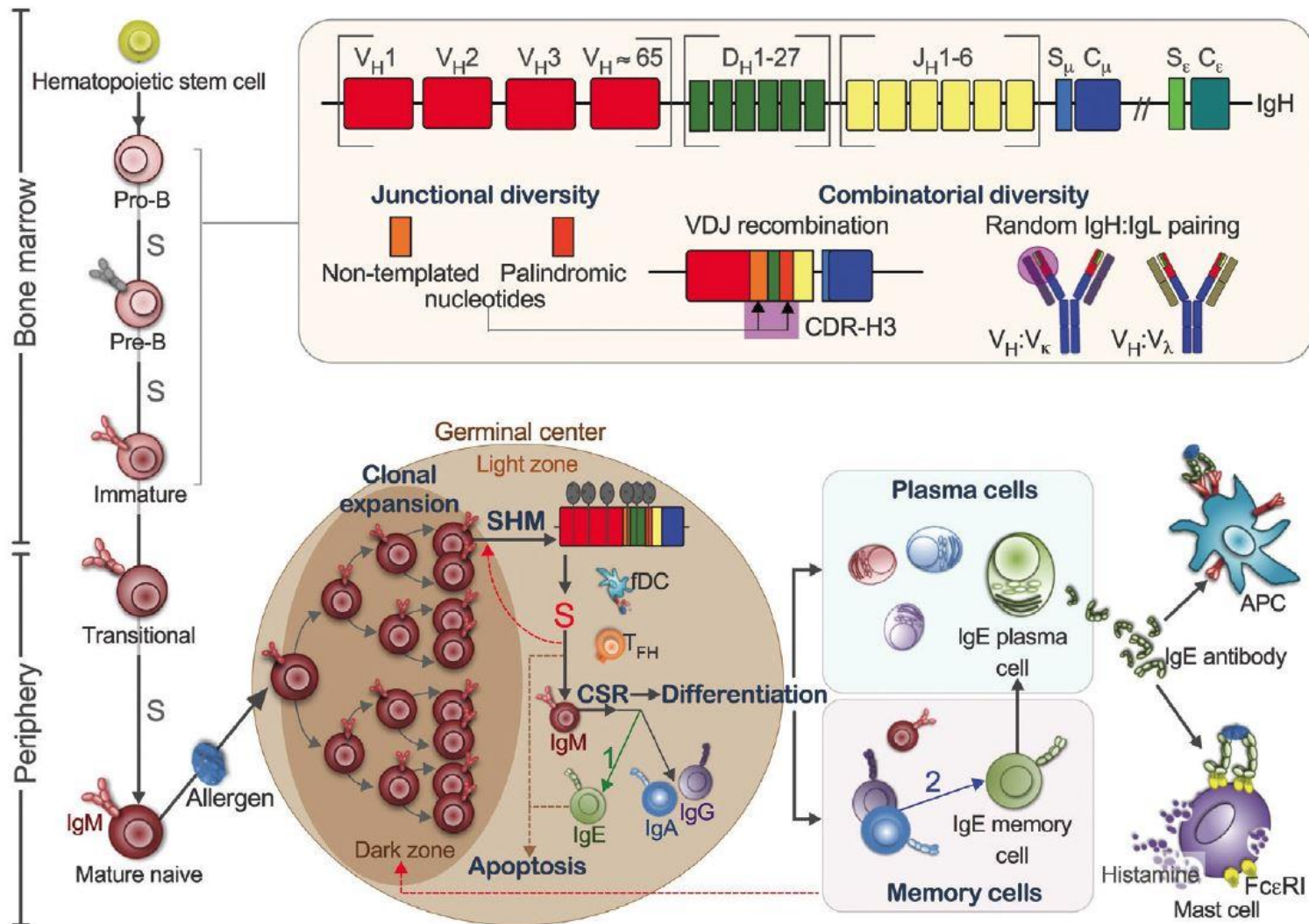
# Hypersensibilité de type I



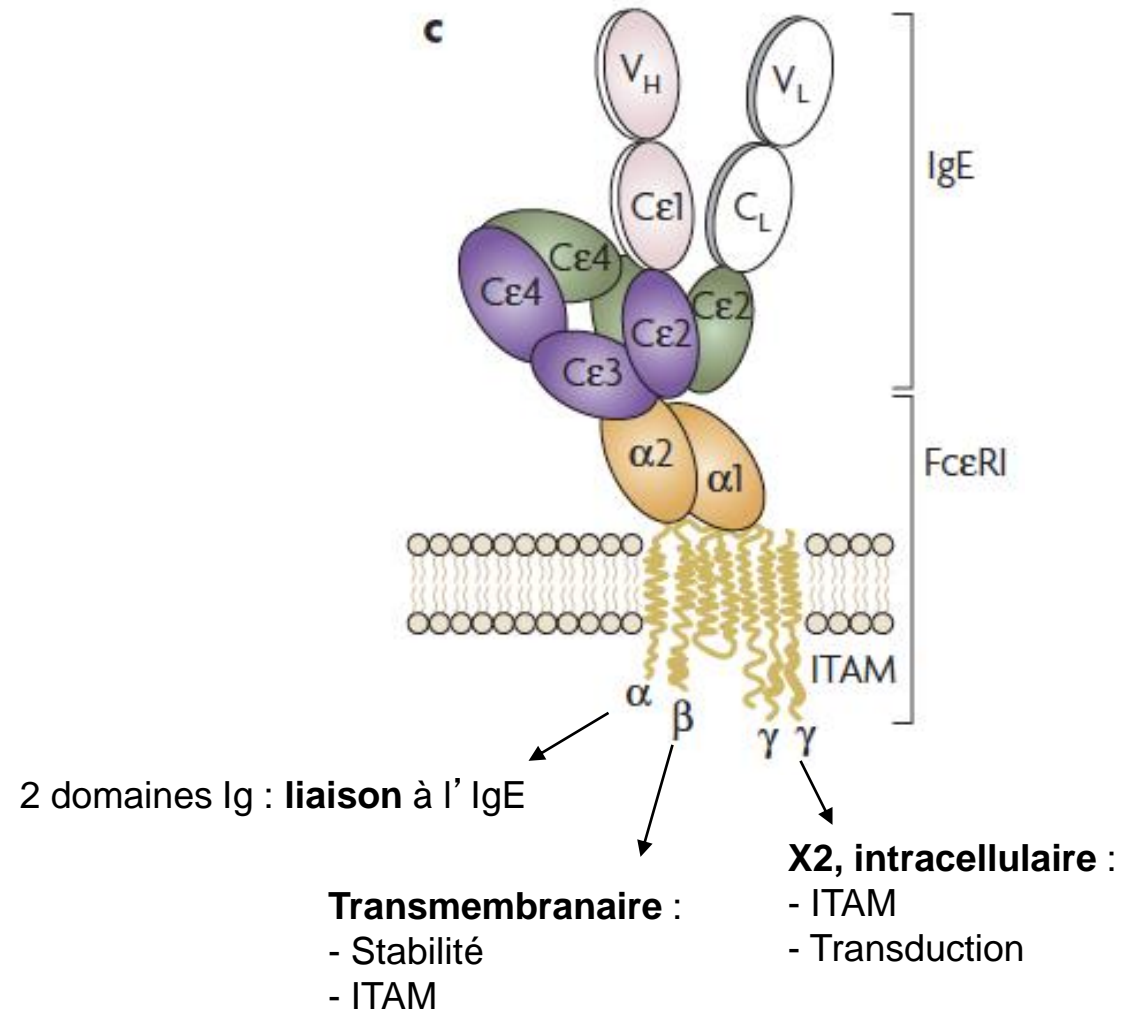
« ...le temps entre l'injection préparante et l'injection déchaînante doit dépasser 10-12 jours... »

(Portier et Richet, 1902)

# Développement du répertoire B IgE+

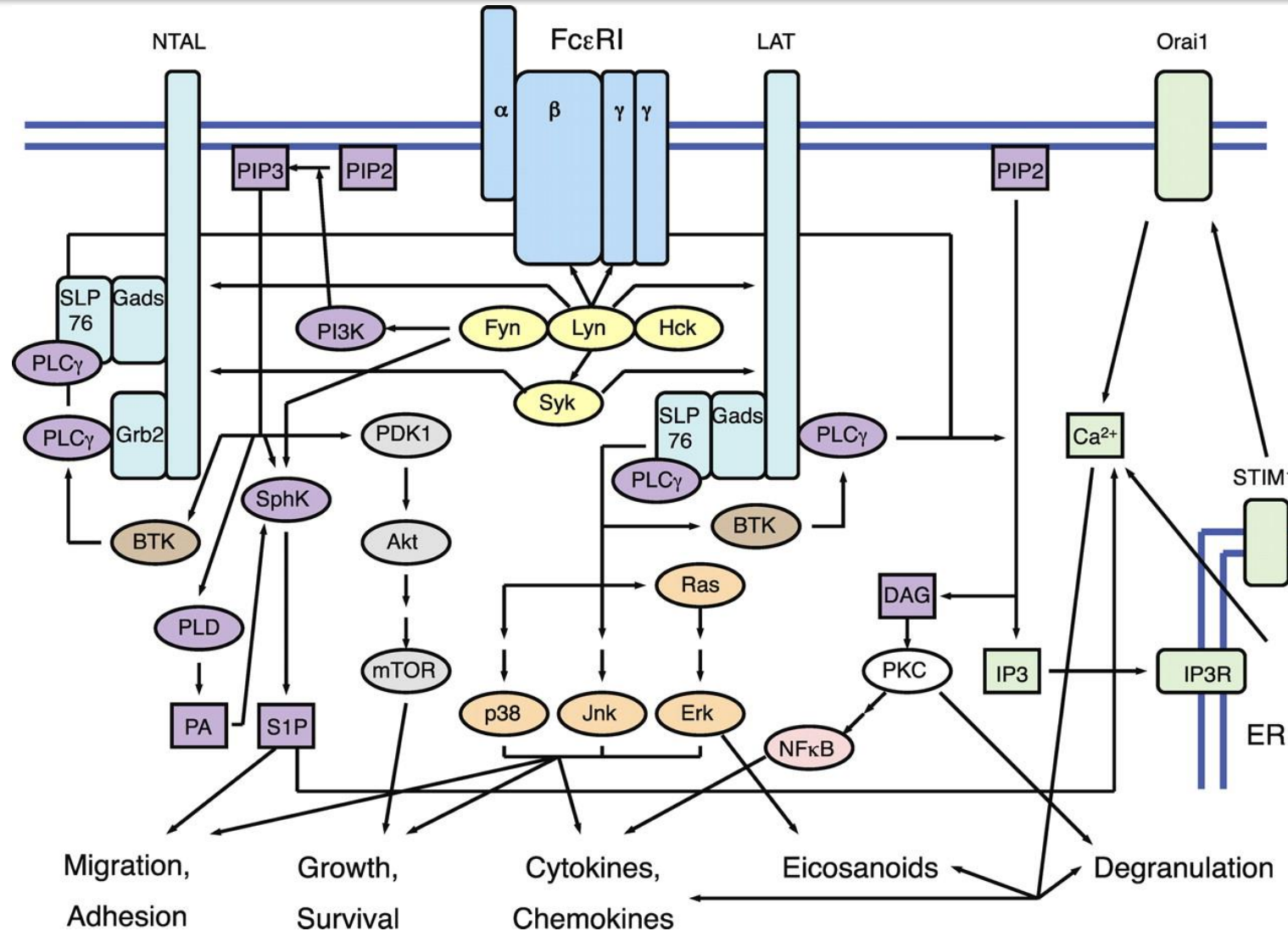


# Le récepteur de (très) forte affinité pour les IgE : FcεR-1

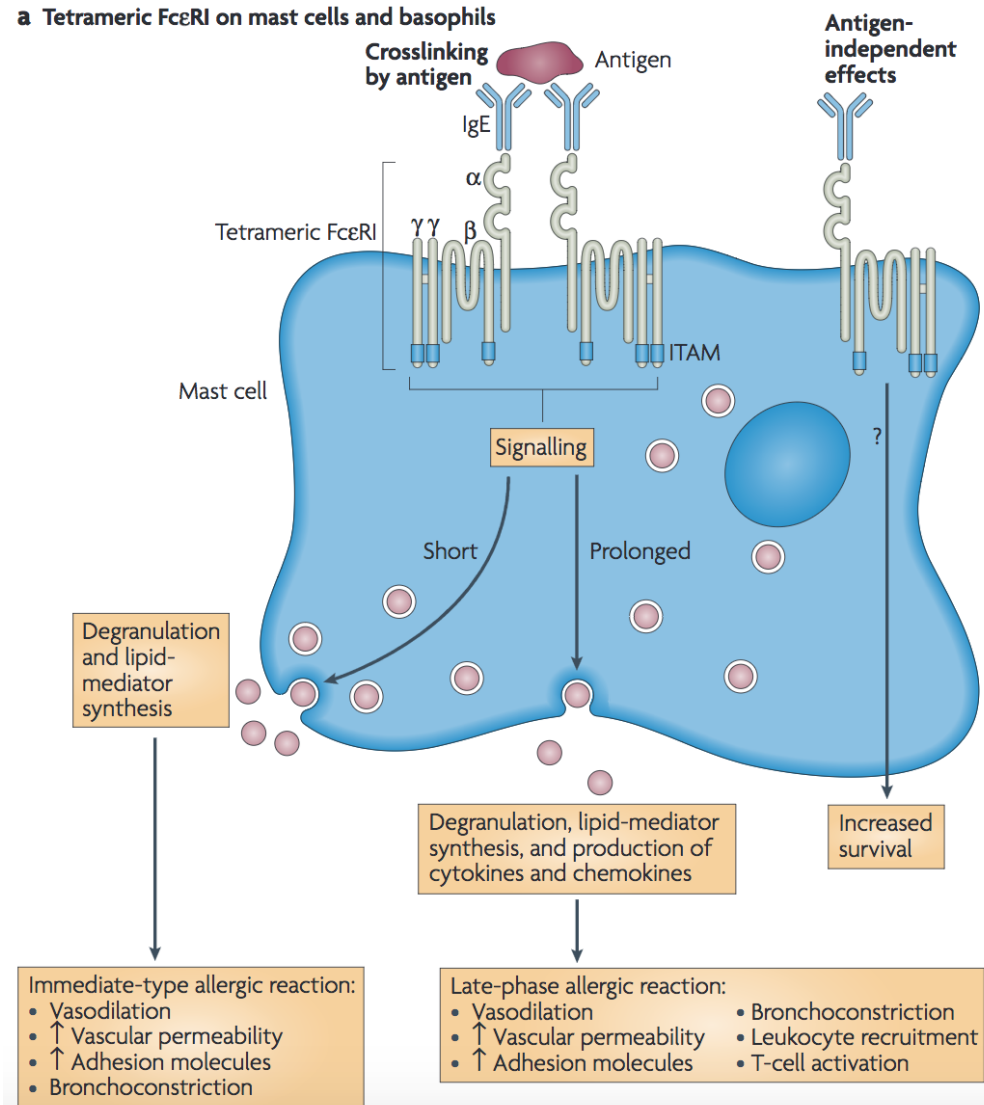


Mastocytes tissulaires  
Basophiles sanguins

# Les conséquences de l'activation par le FcεR-1

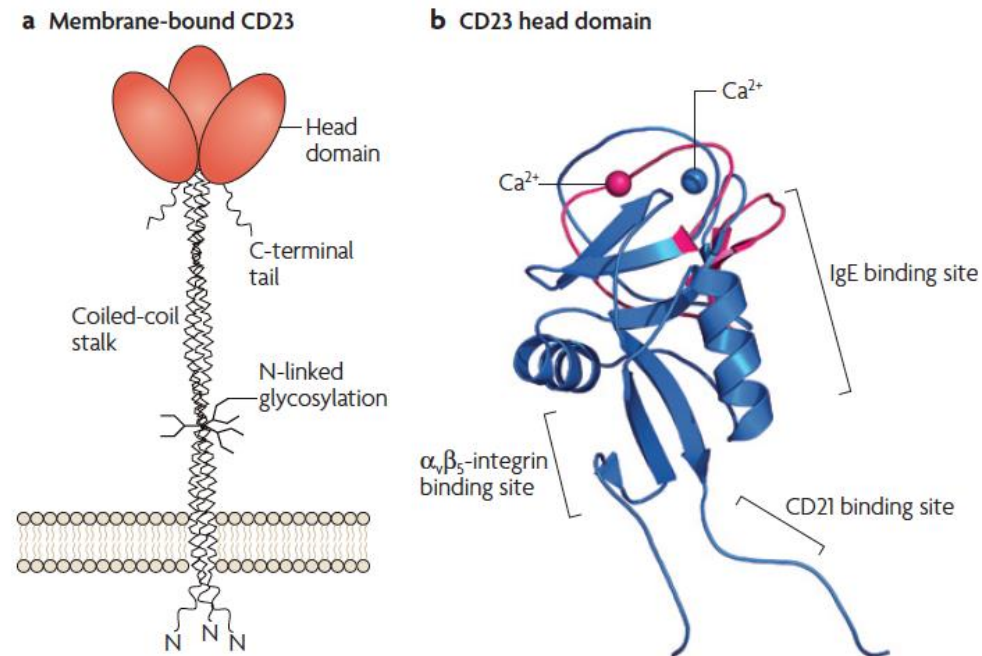


# Les conséquences de l'activation par le FcεR-1

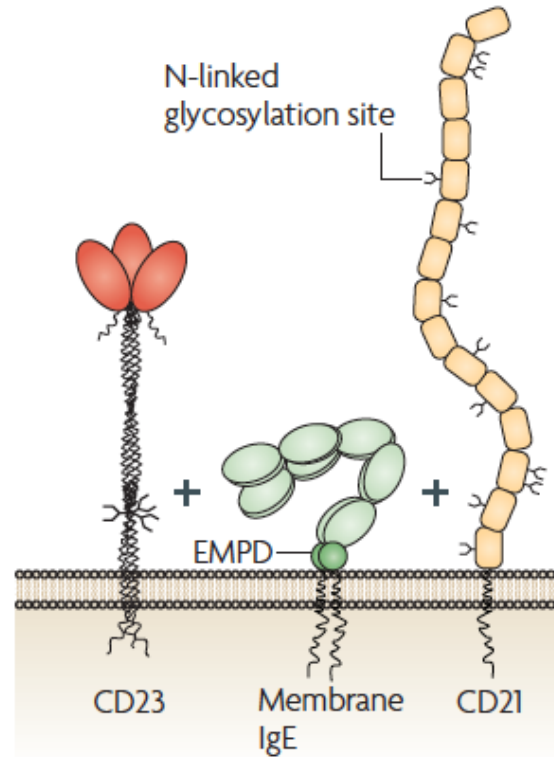


# Egalement un récepteur de faible affinité : CD23

- 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

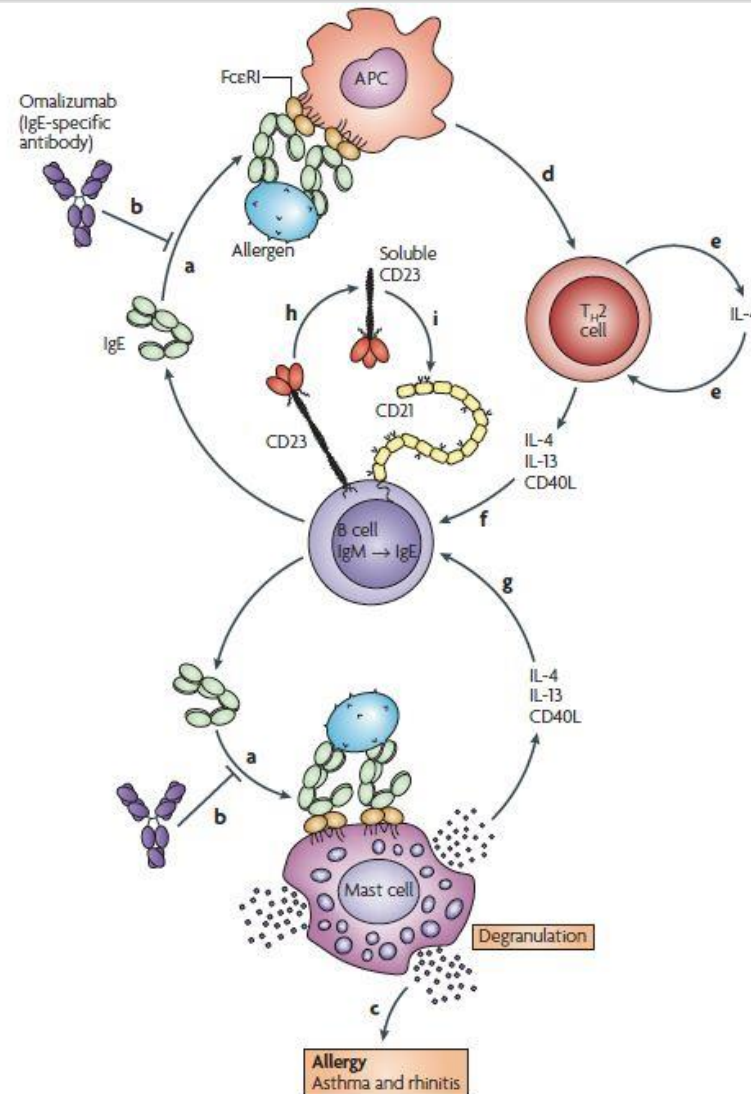


# La régulation de la synthèse des IgE par CD23



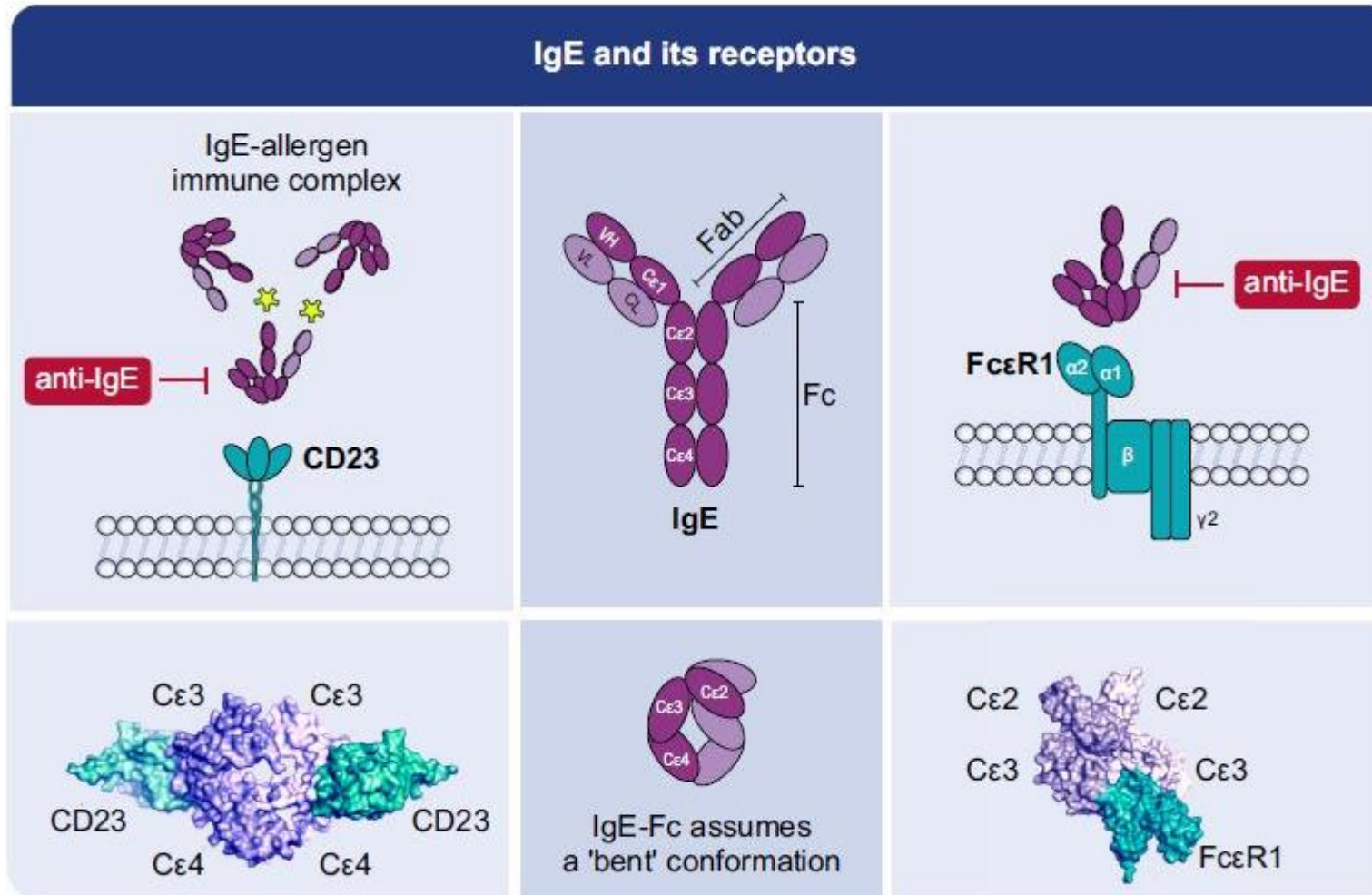


# Un « cercle vicieux »





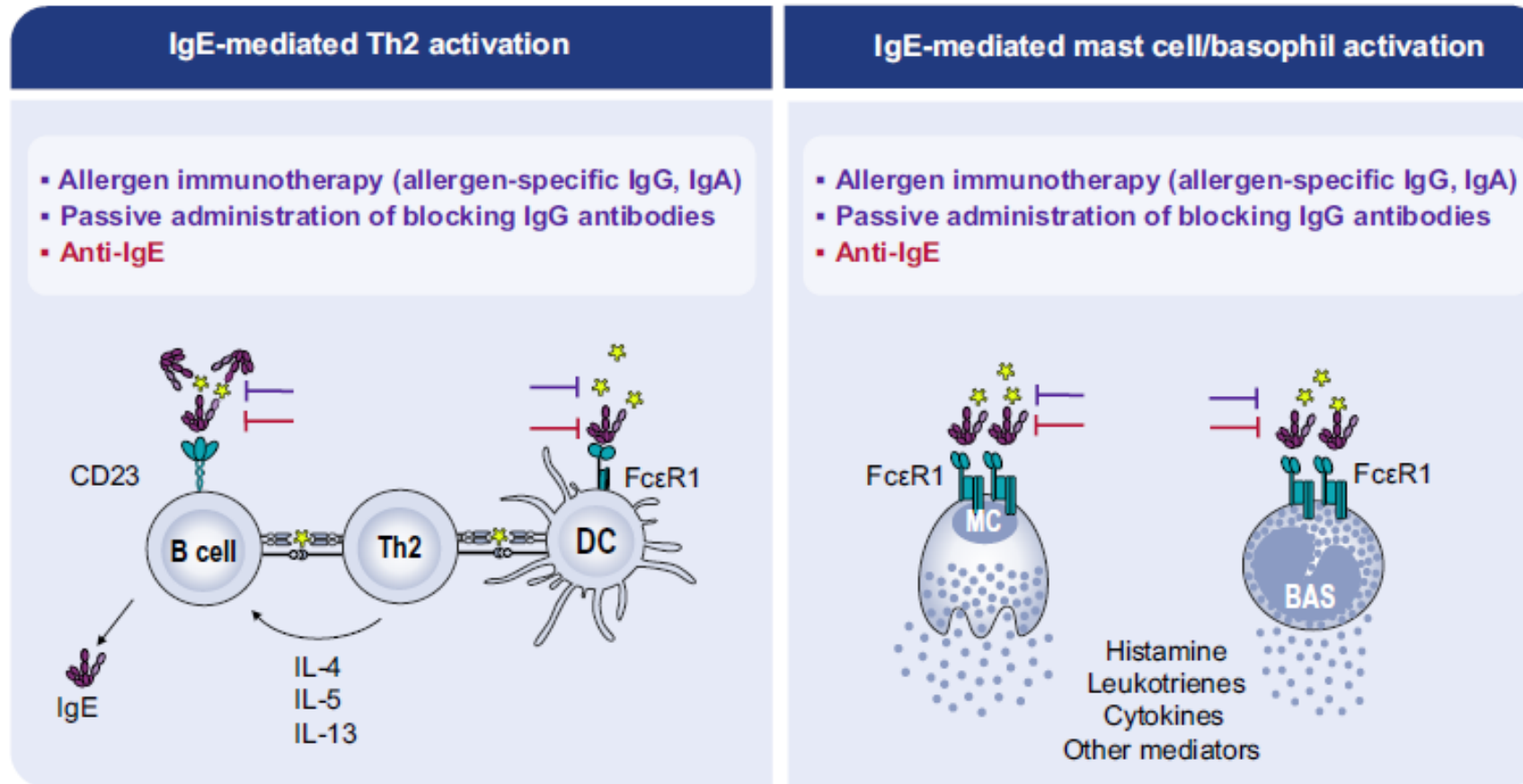
# Pour résumer : les IgE et leurs récepteurs



Plaquettes  
Eosinophiles  
Cellules de Langerhans  
Macrophages  
Lymphocytes T

Mastocytes tissulaires  
Basophiles sanguins

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



# Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

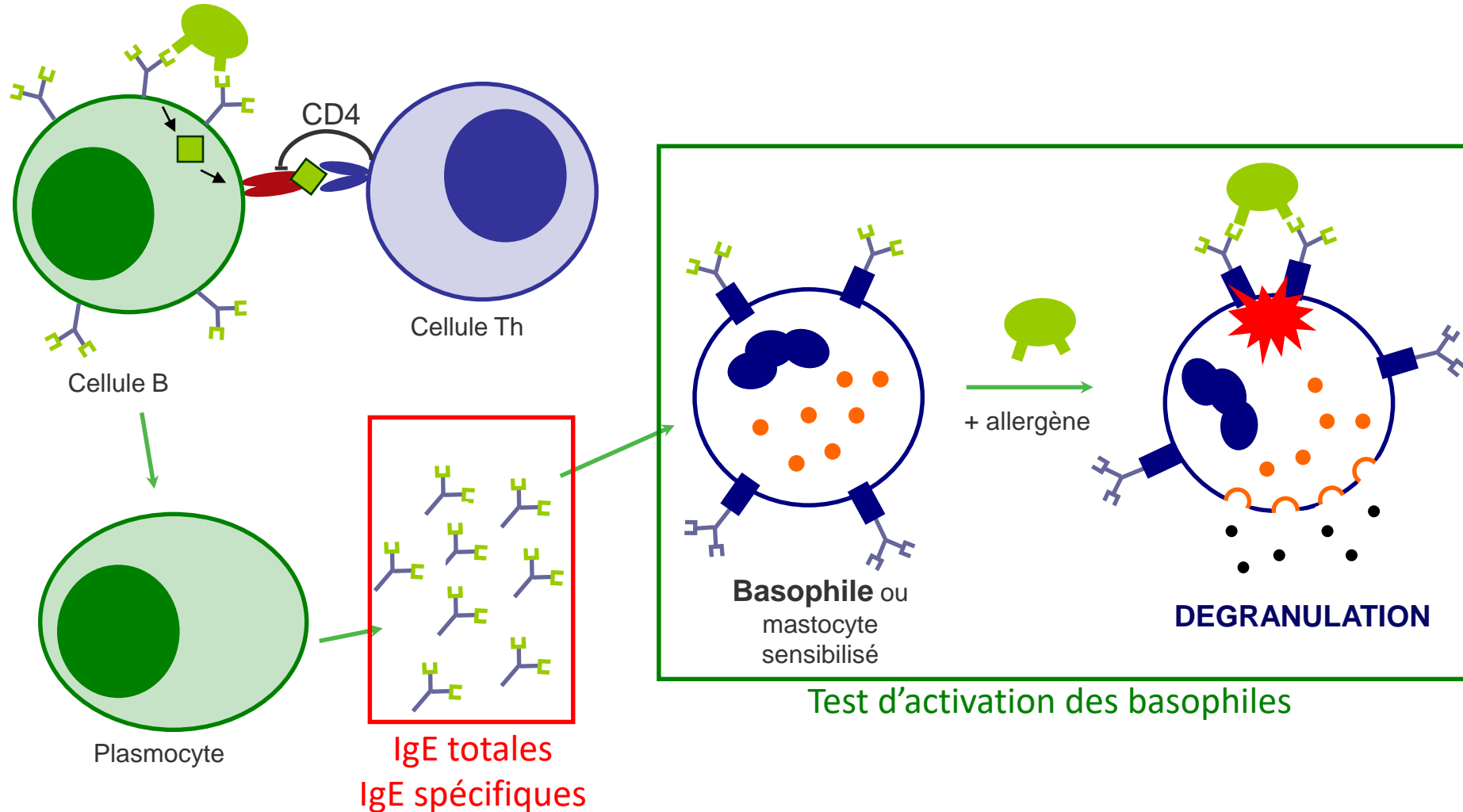
---

- 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

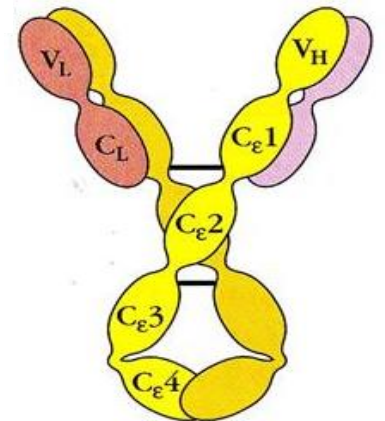
Phase de déclenchement



# Dosage des IgE totales

---

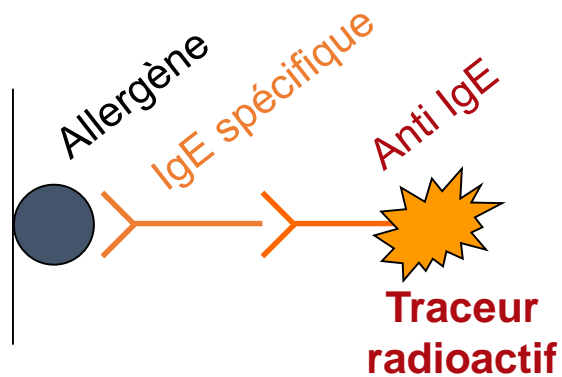
- La plus faiblement représentée du sérum (50-100ng/mL)
- Exprimée en UI (1UI=2,4ng)
- Pas un « test de dépistage d'allergie » :
  - 20% des sujets sains : concentration élevée
  - 20% des sujets allergiques : concentration normale
- Confirmation du diagnostic ou suivi thérapeutique dans :
  - Dermatite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



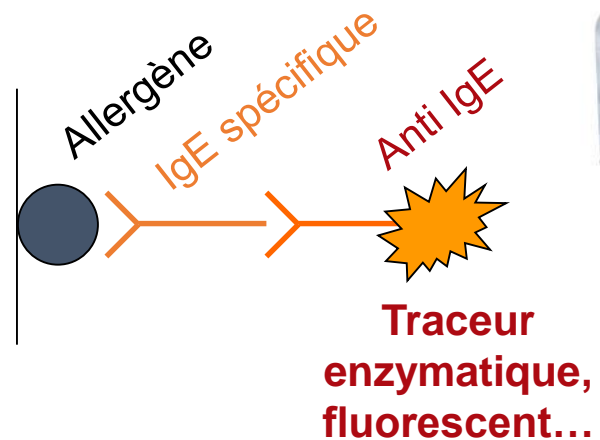
# Principe du dosage des IgE spécifiques

---

## « RAST »



## Tests FEIA, « ImmunoCAP »

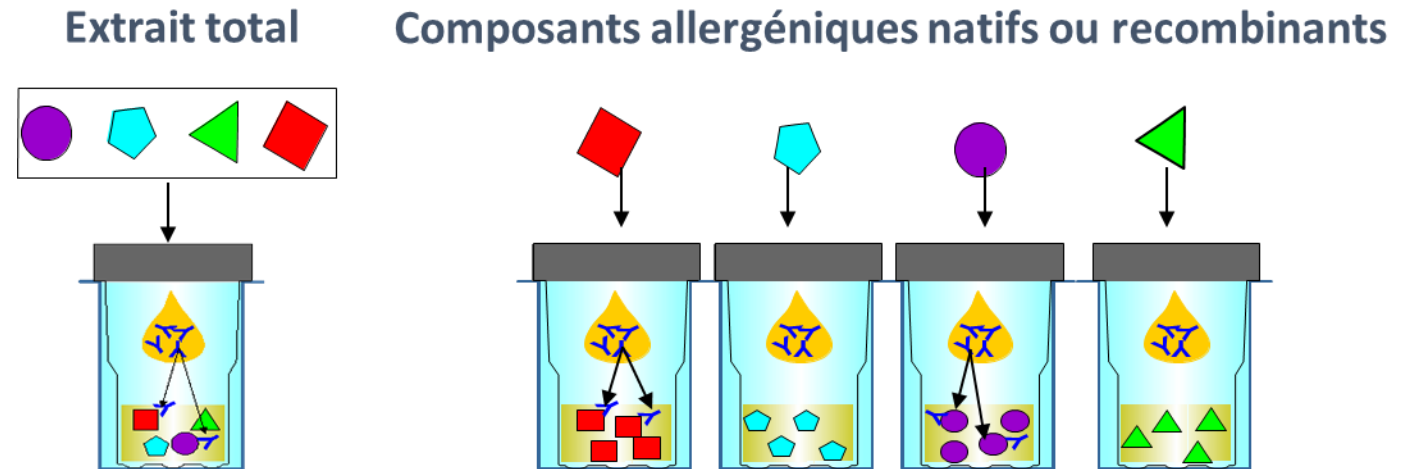
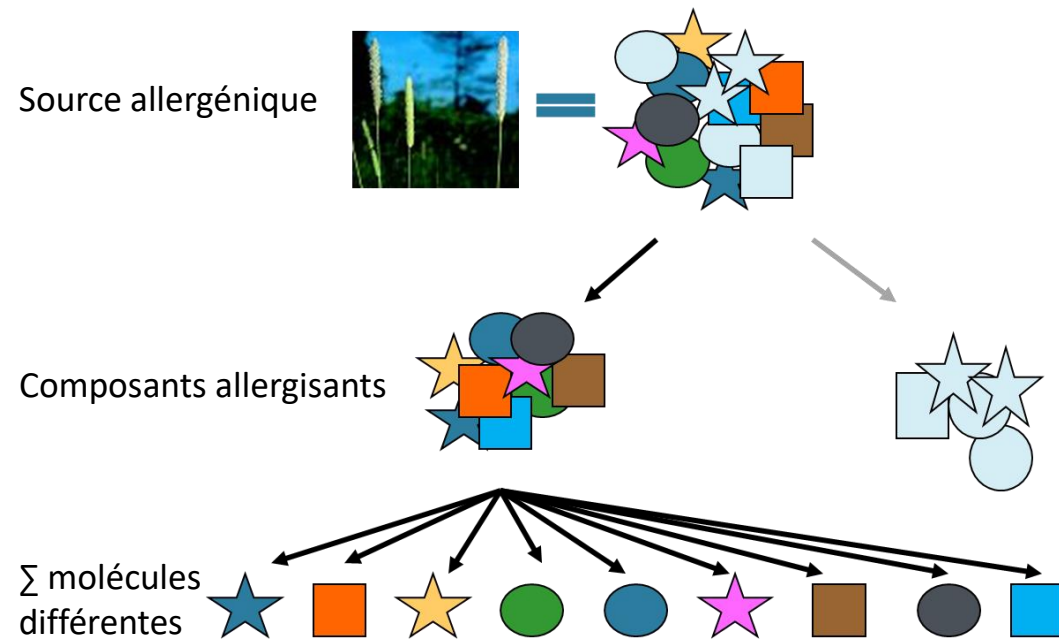


# Dosage des IgE spécifiques

---

- 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

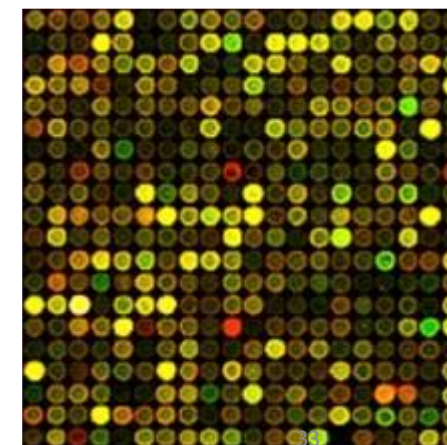
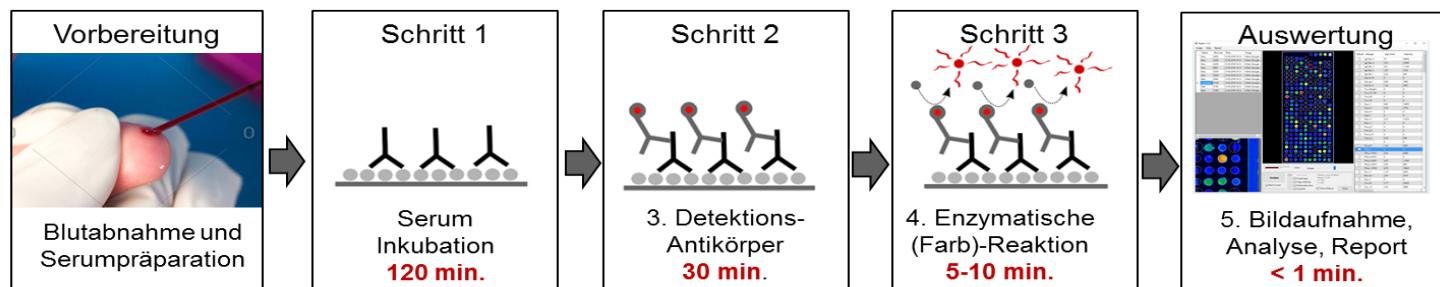


- Dosages plus spécifiques
- Compréhension et « dépistage » de réactions croisées
- Aide à l'interprétation de polysensibilisations
- Outils pour améliorer/personnaliser la prise en charge du patient (décision d'immunothérapie, établir un risque de réaction sévère...)

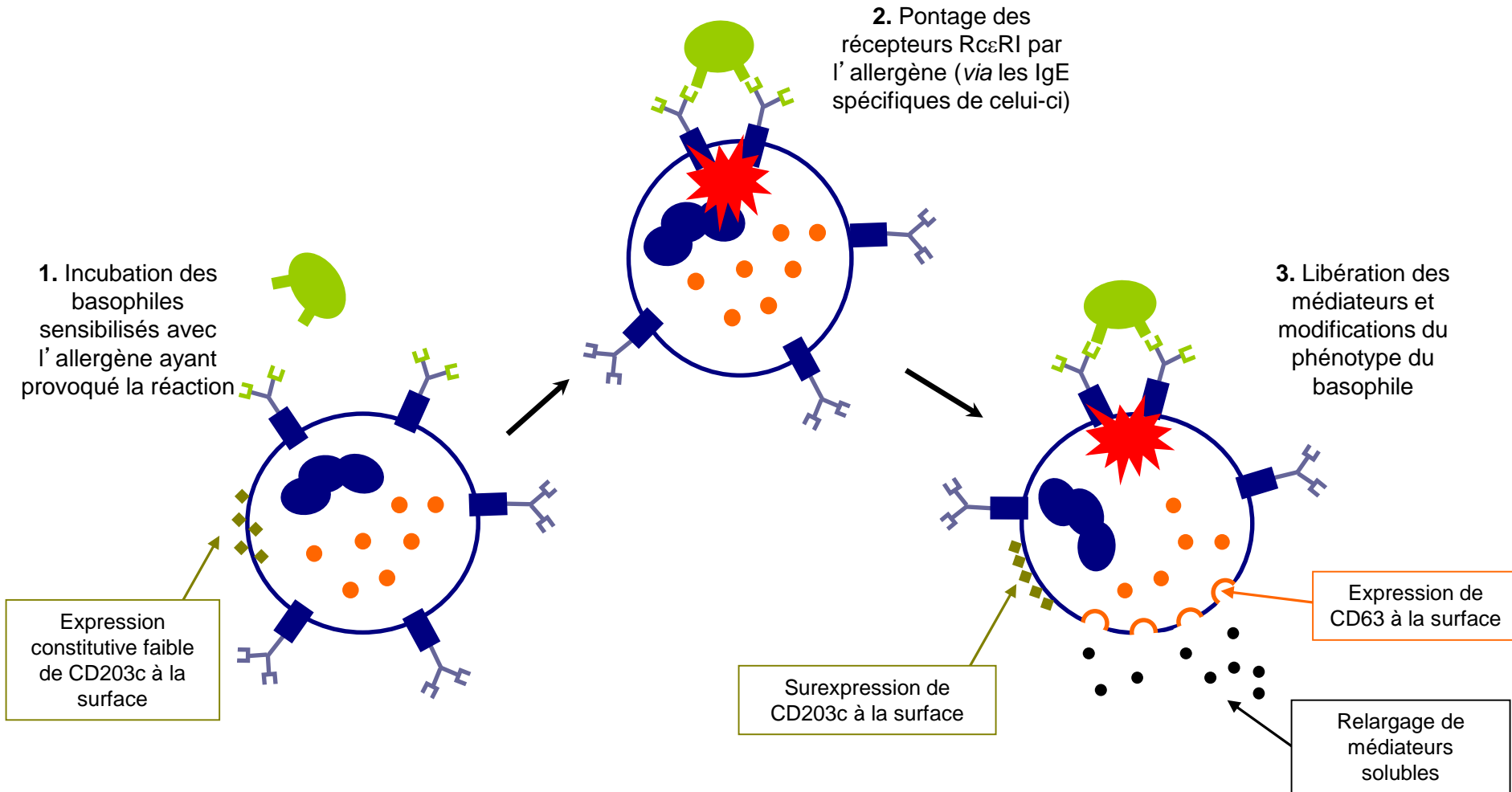


# Du test unitaire vers le test multiplex

- 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
- Biopuce multiallergénique ALEX (Nephrotek) : 282 allergènes natifs ou moléculaires



# Tests fonctionnels : Test d'activation des basophiles (TAB)



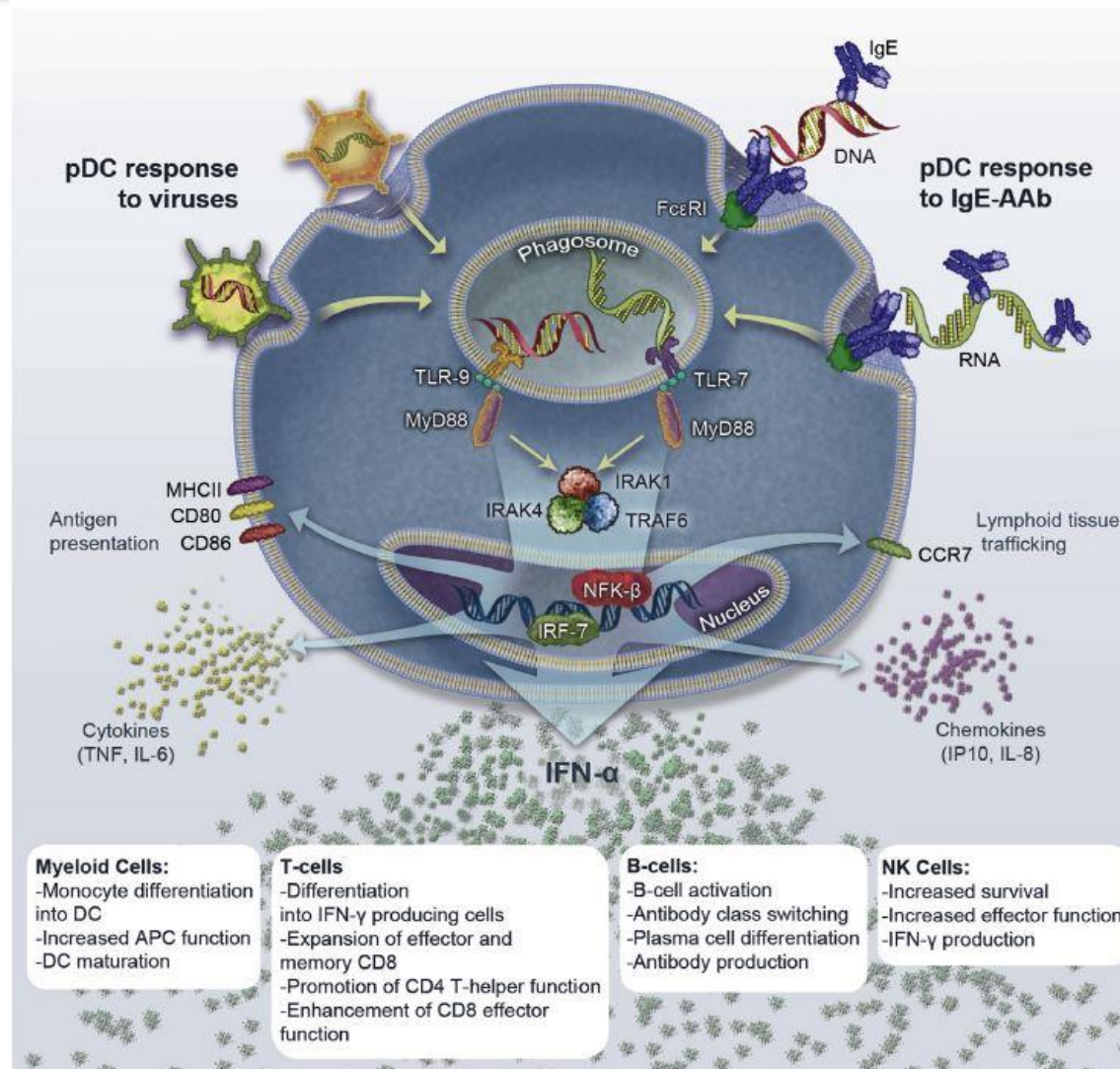
- **Mesure des modifications phénotypiques en cytométrie de flux**

# Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

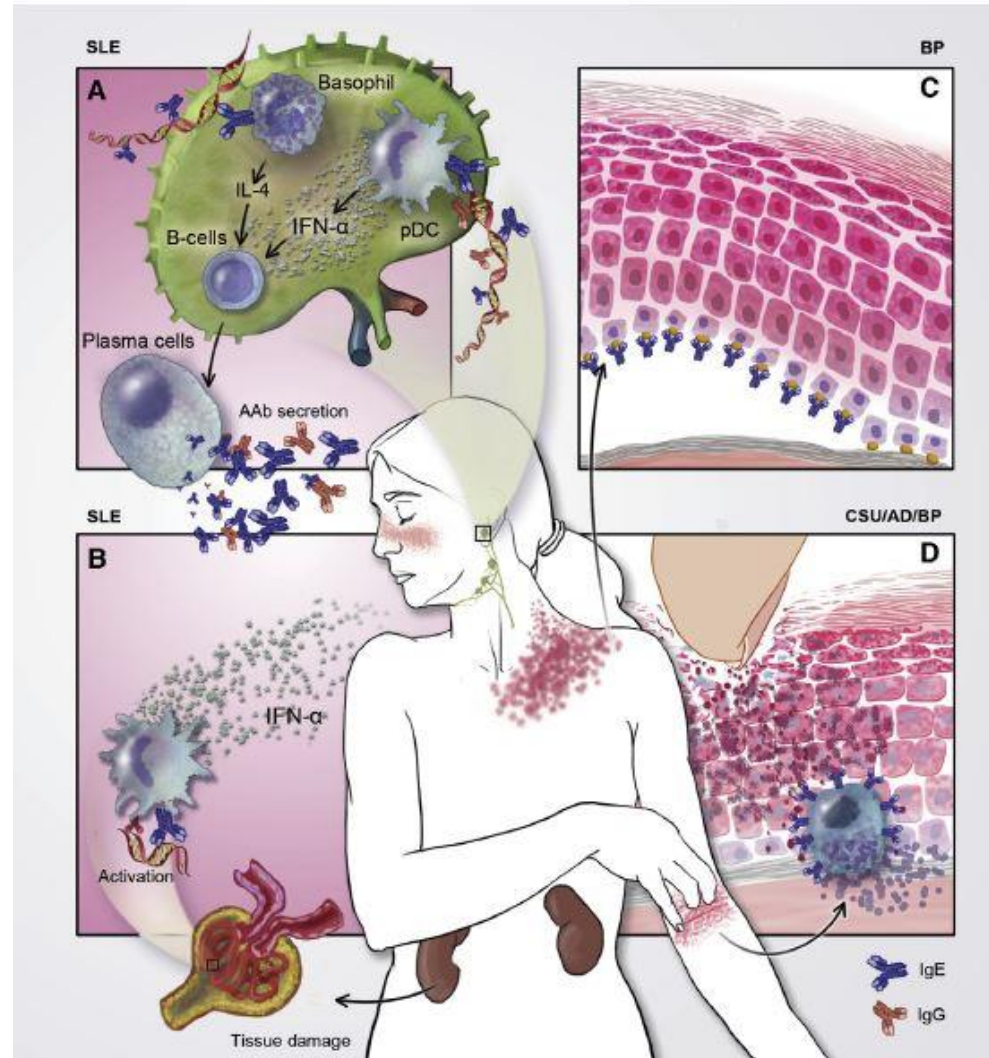
---

- 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



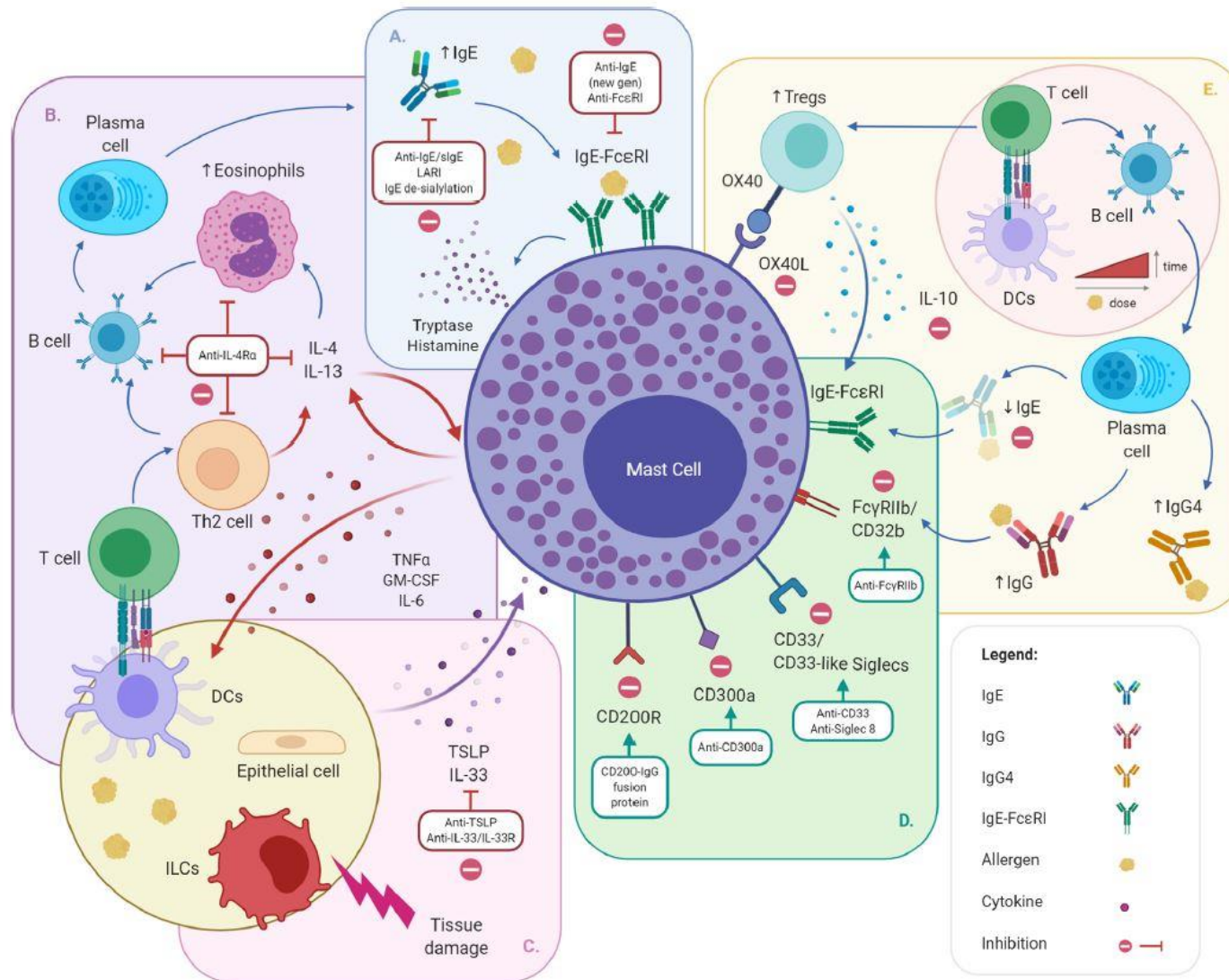
# Les IgE, principaux médiateurs des réponses immédiates

---

- 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 ?

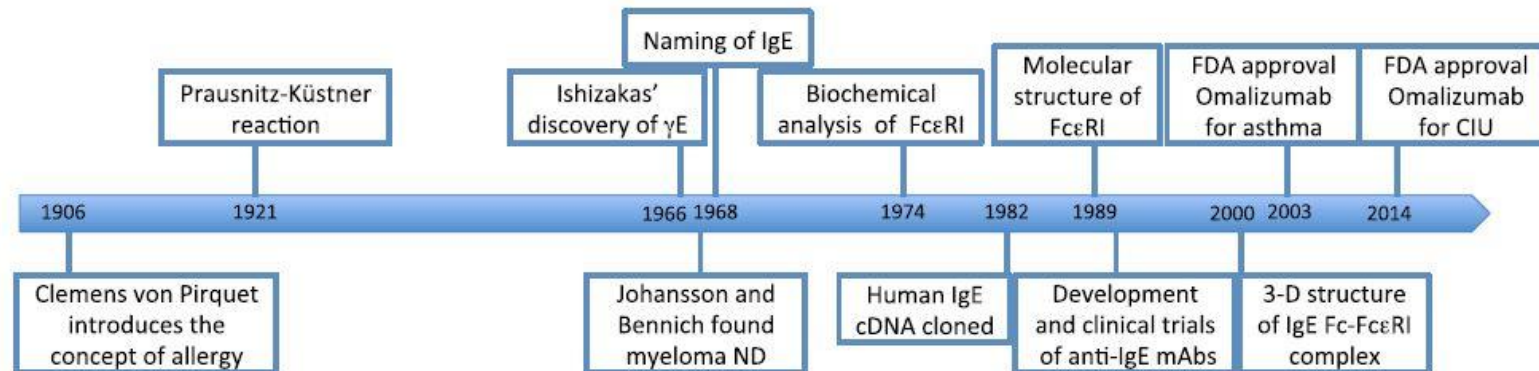


# L'IgE : une cible de nouvelles immunothérapies ?

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)	<b>NCT00046748</b>	INNOVATE	Omalizumab	Asthma	3*	yes	12-75	
	(112)	n/d	SOLAR	Omalizumab	Asthma, Allergic Rhinitis	3*	yes	12-74	
	(113)	<b>NCT00314574</b>	EXTRA	Omalizumab	Asthma	3*	yes	12-75	
	(114)	<b>NCT00079937</b>	CIGE025AIA05	Omalizumab	Asthma	3*	yes	6-12	
	(115)	<b>NCT01287117</b>	ASTERIA I	Omalizumab	Chronic Spontaneous Urticaria	3*	yes	12-75	
	(116)	<b>NCT01292473</b>	ASTERIA II	Omalizumab	Chronic Spontaneous Urticaria	3*	yes	12-75	
	(117)	<b>NCT01264939</b>	GLACIAL	Omalizumab	Chronic Spontaneous Urticaria	3*	yes	12-75	
	(118)	<b>NCT03280550</b>	POLYP1	Omalizumab	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps	3*	yes	18-75	
	(118)	<b>NCT03280537</b>	POLYP2	Omalizumab	Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps	3*	yes	18-75	
	(119-121)	<b>NCT00078195</b>	DAIT ITN019AD	Omalizumab, Ragweed AIT	Allergic Rhino-conjunctivitis, Grass Pollen Allergy	3	yes	18-50	
	(122)	<b>UMIN00015545</b>	n/d	Omalizumab, Cow's milk AIT	Cow's milk allergy	2	no	6-14	
	(84)	<b>NCT01157117</b>	DAIT AADCRC-MSSM-01	Omalizumab, Cow's milk AIT	Cow's milk allergy	2	yes	7-35	
		<b>NCT01703312</b>	CQGE031B2203	QGE031 (Ligelizumab)	Allergic Asthma	1-2	yes	18-65	
		<b>NCT01716754</b>	CQGE031B2201	QGE031 (Ligelizumab)	Asthma	2	yes	18-75	
		<b>NCT02336425</b>	CQGE031B2204	QGE031 (Ligelizumab)	Asthma	2	yes	18-75	
		<b>NCT01552629</b>	CQGE031X2201	QGE031 (Ligelizumab)	Atopic Dermatitis	2	yes	18-65	
		<b>NCT04513548</b>	CQGE031C2203	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria, Cholinergic Urticaria, Cold Urticaria	1	yes	18-79	
	(123)	<b>NCT02477332</b>	CQGE031C2201	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	2	yes	18-75	
		<b>NCT03437278</b>	CQGE031C2202	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	2	yes	12-18	
		<b>NCT03580369</b>	CQGE031C2302	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	3	yes	12+	
	<b>NCT03580356</b>	CQGE031C2303	QGE031 (Ligelizumab)	Chronic Spontaneous Urticaria	3	yes	12+		
	<b>NCT01723254</b>	ANTI-IGE VACCINE	Anti-IgE Vaccine (PF-06444753, PF-06444752)	Allergic Rhinitis	1	yes	18-55		



# 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