

## IgE et atopie

Près de 30 % de la population occidentale a tendance à développer des réponses IgE contre une grande variété d'allergènes communs de l'environnement.

Ces individus dits atopiques possèdent des taux d'IgE circulantes et un nombre d'éosinophiles supérieurs à ceux des individus normaux.

Ils font plus de maladies allergiques comme le rhume des foins ou l'asthme.

La plupart ont des ATCD familiaux de maladies allergiques.

### ATOPIE :

- Manifestations cliniques très diversifiées (asthme, rhinites, dermatite, conjonctivite, chocs...)
- En réponse à des antigènes de notre environnement non pathogènes en eux-mêmes (allergènes).
- Touchant avec prédilection des ind génétiquement prédisposés, dans un contexte environnemental favorisant ?
- médiées par un mécanisme IgE-dépendant

**ATOPIE et ALLERGIE ne sont pas synonymes.**

**Allergie** = réaction inappropriée du SI entraînant un effet délétère pour l'organisme.

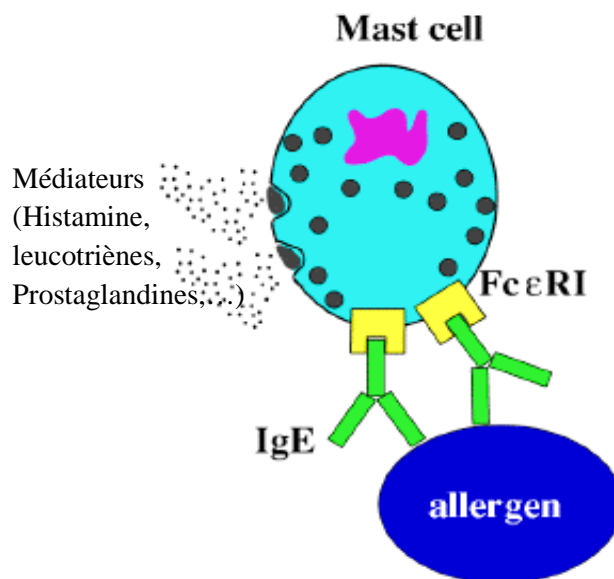
**Anaphylaxie** = forme paroxystique de l'allergie sous-tendue par des réactions d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.

**Atopie** = utilisé pour décrire des maladies médiées par les IgE chez des personnes présentant une **prédisposition héréditaire** à produire ce type d'**AC de l'environnement** = allergènes.

Hypersensibilité de type 1 ou immédiate :

Réaction entre des mastocytes (ou des basophiles) et un allergène par l'intermédiaire du récepteur **FcεRI** contre les IgE. Il y a libération de médiateurs : leucotriènes, prostaglandines...

### Type I hypersensitivity



**Réaction exagérée du système immunitaire face à une substance étrangère normalement inoffensive, l'allergène, selon un mécanisme IgE dépendant.**

## Phase symptomatique

### ETUDE DE LA PHASE SILENCIEUSE :

## La sécrétion des IgE

### Liaison des IgE aux mastocytes et basophiles

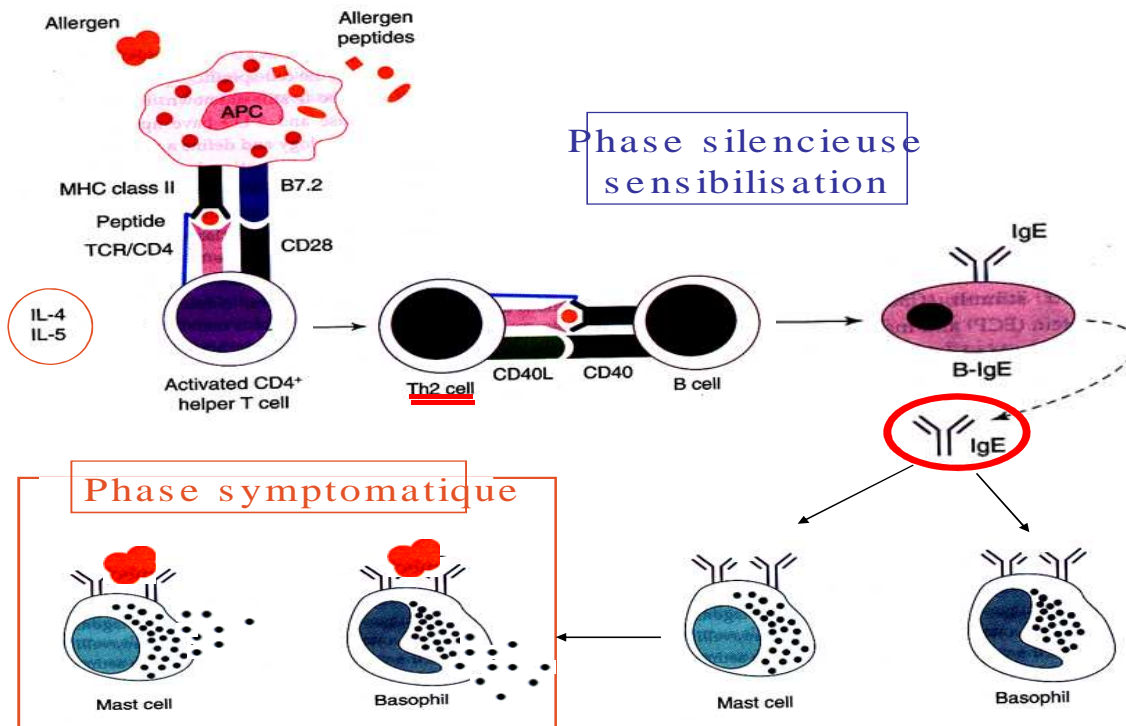
## ETUDE DE LA PHASE SYMPTOMATIQUE :

- liaison de l'allergène aux IgE
- dégranulation

Elle correspond à la présentation de l'Ag aux mastocytes et basophiles.

Le récepteur de haute affinité des IgE est le **FcεRI**.

Pour résumer ces 2 phases voici un petit schéma :



On observe alors la présence d'IgE de **spécificités allergéniques différentes** à la surface des mastocytes et basophiles.

### Retour sur la phase de sécrétion des IgE:

Les TH0 peuvent se différencier en TH1 ou TH2.

Chez les cellules T on trouve Th1 et Th2

Th1 sécrète : **IFN-gamma**, IL-2, IL-10

Th2 sécrète : **IL-4**, IL-3, IL-5, IL-10, IL-13

- **Chez les sujets normaux**, il existe un équilibre entre les taux de Th1 et Th2.
- **Chez les sujets atopiques (déviation immune)**, on a un déficit en Th2 au profit des Th1.

En cas de réponse Th1, on trouve une réponse essentiellement d'IgG et très peu d'IgE.

En cas de réponse Th2 IgG et IgE sont sécrétés en proportions identiques.

L'atopie, c'est le déséquilibre de cette balance en faveur des TH1.

- ⇒ On dit qu'il y a une déviation immune chez les atopiques
- ⇒ On parle alors **d'orientation de la réponse immunitaire**

Les cytokines sécrétées par Th1 vont auto stimuler la sécrétion des autres cytokines sécrétées par Th1 et inhiber la sécrétion des cytokines sécrétées par Th2 (et INVERSEMENT !!).

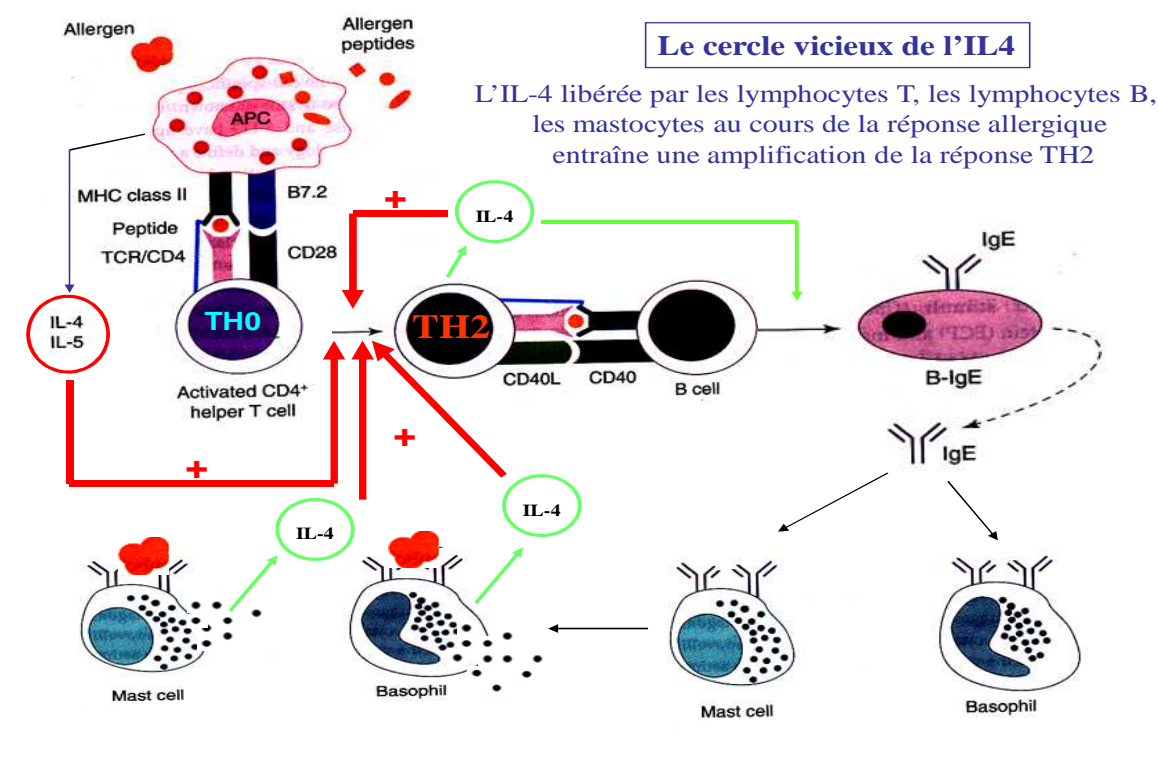
Chez le NN, la balance est en faveur des TH2, puis au fur et à mesure des contacts avec l'environnement, la balance s'équilibre.  
 Nb : il y a une spirale infernale, un rétrocontrôle positif « cercle vicieux de l'IL4 » car l'IL4 inhibe les TH1 et active les TH2  
 ⇒ Plus de production d'IL4 et moins d'IFN $\gamma$ .

Or IFN $\gamma$  inhibe TH2 et active TH1!

En plus, la dégranulation masto et baso libère de l'IL4 !

### LE CERCLE VICIEUX DE L'IL-4 :

L'IL-4 libérée par les LT, les LB, les mastocytes au cours de la réponse allergique entraîne une amplification de la réponse Th2.



Pourquoi cette différence de réponse entre individus ?  
 Pourquoi une augmentation de la prévalence des maladies atopiques ?

### Atopie et réponse Th2:

#### Th1 > Th2

Pollens, acariens, phanères de chats ... permettent de retrouver des sujets non atopiques et des sujets atopiques. Ces allergènes entraînent une réponse faible à modérée chez les non atopiques. IgG et production d'IFN $\gamma$  (Th1)  
 Ces allergènes entraînent une réponse exagérée chez les suets atopiques. => IgE production d'Il-4 ... (Th2).

### Causes de la déviation Th2 de la réponse immune : particularités individuelles ?

- Terrain génétique
  - o ATCD familiaux +++
  - o Polymorphisme de certains gènes d'intérêt (**Fc $\epsilon$ RI**, IL-4, récepteur de l'IL-4, Rc de l'IL-13, IFN-GAMMA et Rc TGFbeta 1) avec association de certains variants à une production excessive d'IgE.
- Facteurs hormonaux.
- Co-facteurs.

## Causes de la déviation Th2 de la réponse immune : particularités liées à l'environnement ?

- **Antigène ?**
  - o Aspects qualitatifs.

Protéines et glycoprotéines de bas poids moléculaire qui s'éluent facilement des particules qui les supportent et sont très immunogéniques.

Pas de motif structural ou de propriétés biologiques communes clairement identifiées à ce jour comme permettant de prédire la susceptibilité particulière de certaines personnes à ces antigènes.

Voie d'introduction dans l'organisme.

- o Aspects quantitatifs

- **Autres facteurs liés à l'environnement ?**

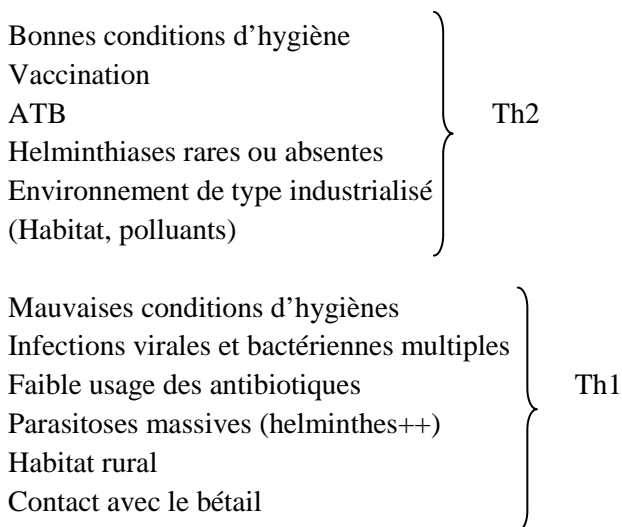
Augmentation considérable de la prévalence des maladies allergiques au cours des 30 dernières années dans les pays industrialisés alors que l'incidence reste faible dans les pays en voie de développement.

Différences entre zones rurales et urbaines.

Particularités du mode de vie occidental et urbain susceptibles de jouer un rôle dans la polarisation Th2 :

- Allergènes domestiques (acariens, moisissures)
- Pollution (augmentation IgE, IL-4, IL-6, IL-13, effet beaucoup plus important chez les sujets atopiques)
- Régime alimentaire
- Alimentation des nouveau-nés au biberon ou sein
- **Modification de l'exposition des enfants aux infections.**

## Cause de la déviation Th2 de la réponse immune : Théorie hygiéniste

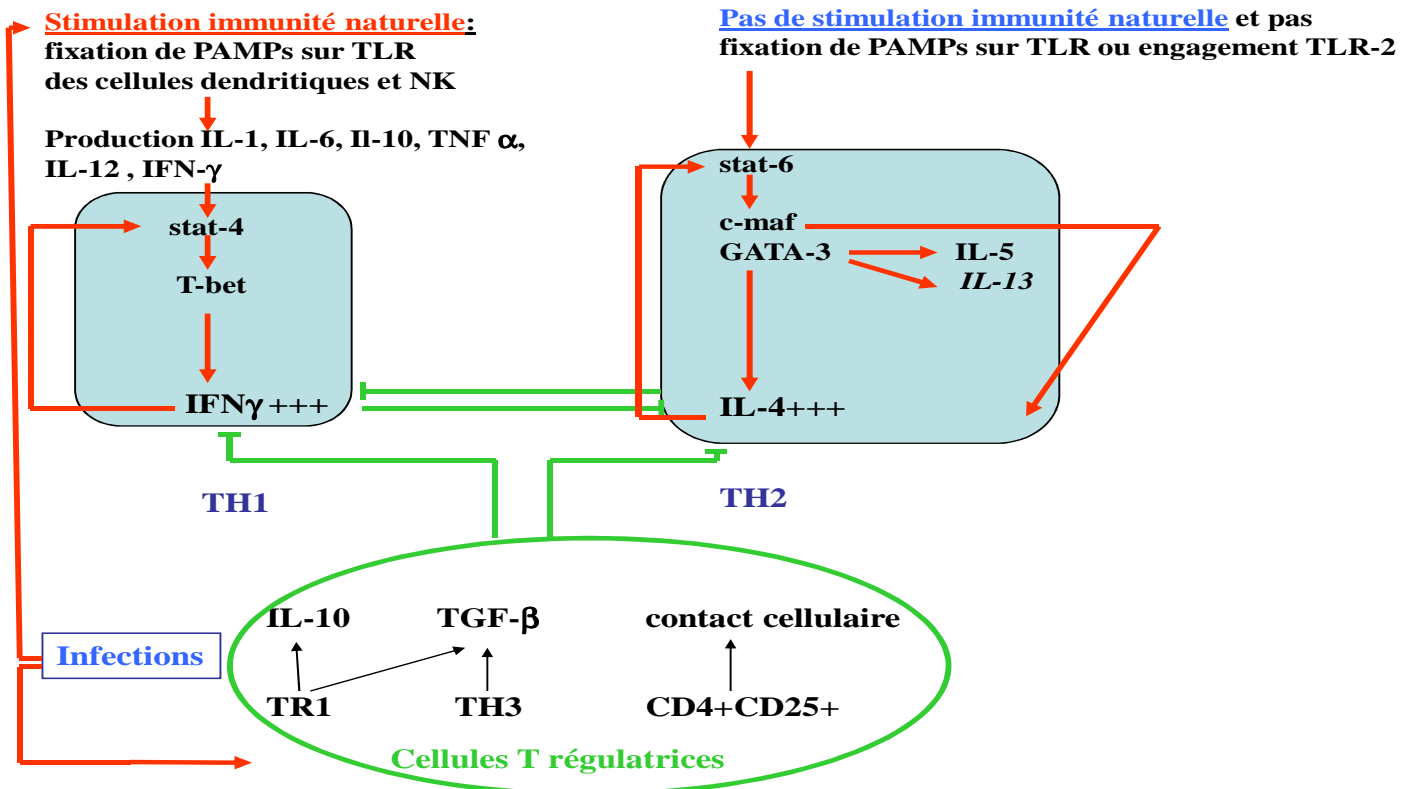


Tout ça est très controversé, sauf l'exposition aux infections (hygiène, ATB...) car il a été démontré que l'exposition aux agressions active le rétrocontrôle => les petits africains malades non vaccinés ont une sérologie IgG positive aux Ag et pas d'atopie.

Autre voie : L'infection par les helminthes donne une réponse extrêmement polyclonale => immunisation sans pontage possible tellement il y a une diversité des IgE à la membrane des mastocytes.

Stimulation de l'immunité naturelle => production de stat 4 => IFN $\gamma$  => rétrocontrôle contre les atopies

Pas de stimulation de l'immunité naturelle => stat 6 => IL4



### Identification d'un état atopique :

- Symptômes cliniques+++ :
  - o réactions allergiques multiples à de multiples allergènes
- Notion d'ATCD familiaux suggérant l'existence d'un terrain génétique favorisant
- Implication des IgE :
  - o Tests cutanés mettant en évidence une réaction immédiate (PRICK, IDR)
  - o Tests de provocation
  - o Biologie (dosages IgE totales et spécifiques d'allergènes, tests fonctionnels).
- Symptomatologie diversifiée
  - **Réaction localisée**
    - Peau
    - Muqueuses respiratoires
    - Muqueuses digestives
    - Muqueuses oculaires
  - **Réaction généralisée**
    - Choc anaphylactique (médicaments, venins+++)
- Symptomatologie directement liée à la mise en contact de l'allergène avec l'organisme (inhalation, ingestion, injection, contact cutanéomuqueux)
- Apparition de symptômes extrêmement rapide pour l'allergie IgE dépendante (minutes)

## **Diagnostic**

- Clinique (interrogatoire +++)
- Tests cutanés (prick test, IDR)
  - Nécessite une peau normalement réactive et saine
  - Faux positifs si dermographisme
  - Faux négatifs si patient sous tt antihistaminique
  - Problème de standardisation des allergènes
- Tests biologiques
  - **1- Centrés sur la détection des IgE**
    - dosage des IgE totales
    - dosage des IgE spécifiques d'allergènes
      - Quantitatifs et sans danger permettant un suivi (même technique++)
      - Tous les allergènes ne peuvent pas être testés in vitro
    - western-bLOTS
    -
  - **2- Centrés sur la dégranulation des basophiles**
    - dosages d'enzymes ou de médiateurs (tryptase, histamine)
    - tests fonctionnels
      - test d'activation des basophiles
      - libération d'histamine, de leucotriènes
- Tests de provocation