

IgE et Atopie :

I L'atopie :

A Généralités / Définitions :

1) Définitions :

L'atopie est un terme utilisé pour décrire des maladies médiées par les IgE des personnes présentant une **prédisposition héréditaire** à *produire ce type d'Ac contre des Ags de l'environnement ou allergènes*.

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 généralement des taux d'IgE circulantes et un nombre de PNE supérieurs à ceux des individus normaux. Ils feront donc plus de maladies allergiques comme le rhume des foins ou l'asthme. La plupart des individus atopiques ont des **ATCD familiaux** de maladies allergiques.

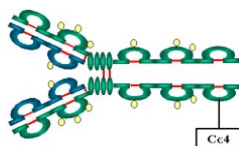
ATTENTION, allergie et atopie ne sont pas des synonymes !

- **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 dirigés contre les Ag de l'environnement = allergènes.

B Rappels sur les IgE :

1) Rôle et structure des IgE :

- Structure
 - Monomère
 - Extra domain (C_{H4})



Les **Ig E** ont un taux sérique très faible (2), pour 2 raisons :

- les Ig E **sériques** ont une **demie vie très courte**
- les Ig E sont des **Ac cytophiles** (= surtout retrouvées *liées à des Rc membranaires de mastocytes et de PN basophiles*)

C'est liées à ce Rc : le FcεRI, qu'elles exercent leur fonction. Elles y ont une **demie vie beaucoup plus longue** (des mois voire même des années) et peuvent y déclencher des réactions d'HS immédiate. Il existe également d'autres Rc tels que CD23 ou FcεRII et galectine 3.

Le taux des IgE dépend de l'âge. En effet, on retrouve :

- une concentration très **faible** dans le sang du cordon
- une **augmentation** de la synthèse des IgE pendant l'enfance
- un **pic** vers 10-15 ans
- une **décroissance** au cours de l'âge adulte

Les Ig E n'activent pas le complément et ne traversent pas le placenta. Elles jouent un **rôle anti parasitaire**, surtout contre les **helminthes**. En effet, elles s'associent à des **Rc mastocytaires**. Lorsqu'il y a reconnaissance d'un Ag parasitaire par l'Ig E, il y a activation du mastocyte qui libère des enzymes et des médiateurs. Il en résulte une activation des PN éosinophiles, cellules actives contre les helminthes.

Le problème est que ces Ig E sont aussi responsables des **réactions allergiques aiguës**.

2) Quelques rappels sur le switch :

La **commutation isotypique** nécessite 2 signaux :

- **Communication T (CD40L) ↔ B (CD40)** → signal de commutation isotypique
- **L'environnement cytokinique** : Les cytokines impliquées dans le switch IgE, intéressant ici, sont
 1. *IL13*.
 2. *IL4* +++

Le **switch** ainsi que la **maturation d'affinité** se déroulent au niveau des OLLr mais aussi des muqueuses.

Le switch se déroule de la manière suivante :

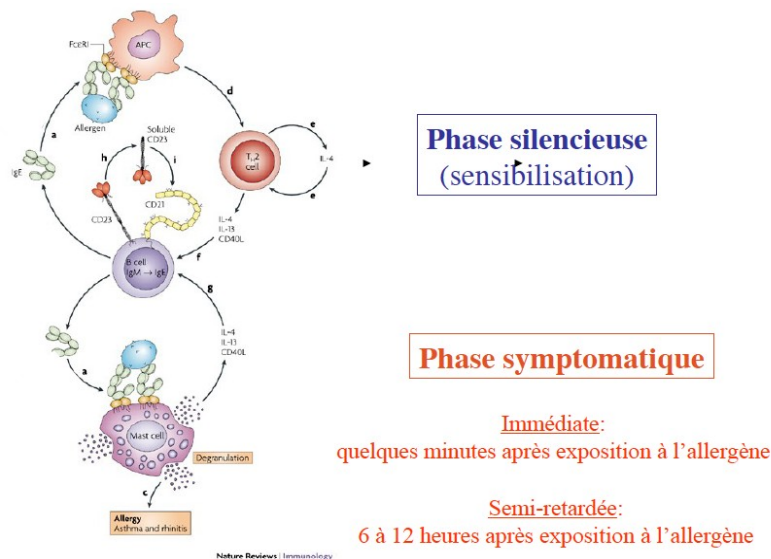
1. Les cytokines se lient à leur **Rc** situé à la surface des **LB**.
2. Elles activent alors la **transcription** au niveau de la région spécifique de switch des **IgE** via le FDT STAT6.
3. Il y a ensuite **activation de la recombinaison** par la liaison CD40L au **CD40**

En plus d'activer la transcription au locus **Cε3**, **IL4** et **CD40L** induisent *l'activation de AID* impliquée dans la **réparation** de l'ADN.

C L'hypersensibilité immédiate :

L'atopie peut être décrite à l'aide des mécanismes physiopathologiques de l'**HS immédiate**.

1) Rappels sur l'HS immédiate :



Réaction d'HS immédiate

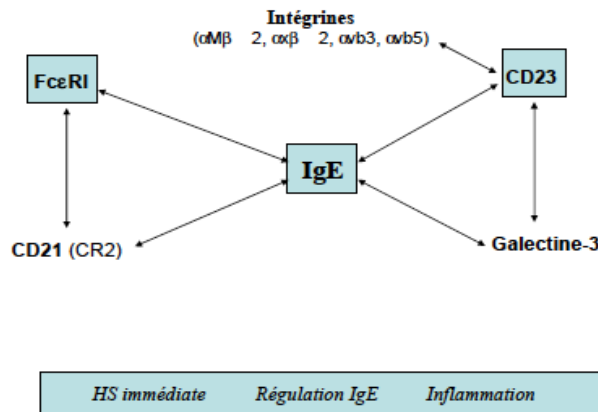
L'hypersensibilité de type I est le mécanisme impliqué dans les réaction allergiques. On distingue 3 phases :

1. La phase silencieuse : Bien en **amont de la phase symptomatique**, elle est **essentielle** au phénomène d'hypersensibilité de type I. Il s'agit d'un *phénomène de réponse immunitaire classique*. En effet, elle correspond à :
 - la **reconnaissance** des Ag par les LT, surtout **Th2**, et les **LB spécifiques**. Les LT activés étant surtout des LTh2, ils vont, via la synthèse **d'IL4 et 10** induire le **switch** des Ig secrétées par les LB.
 - le switch des Ig M et donc la synthèse d'un grand nombre d'**IgE** spécifiques de l'Ag
 - à la fixation des IgE à la surface des mastocytes et basophiles.
2. La phase symptomatique immédiate, apparaissant après au moins **un second contact** avec l'Ag. Elle se caractérise par :
 - Une **activation des basophiles / mastocytes**
 - La libération de **médiateurs pré existants**
 - La **synthèse de novo** de médiateurs **chémiotactiques** et **pro inflammatoires**

3. En aval, la phase symptomatique semi retardée est caractérisée par le **recrutement de cellules inflammatoires** (PNE, lymphocytes ...)

2) Les divers Rc aux IgE et les conséquences de leur activation :

Les IgE sont au coeur d'un réseau d'interactions moléculaire :



a) **FcεRI : Rc impliqués dans l'HS immédiate et voies de signalisations**

Les **cellules effectrices spécialisées** sont des mastocytes tissulaires et des basophiles circulants dont les granules sont remplies de médiateurs. Ces cellules jouent un rôle dans l'hypersensibilité immédiate grâce à la présence à leur surface de **Rc de haute affinité pour le fragment des chaînes lourdes ε des IgE** : les **FcεR de type I**. Il est constitué de 4 chaînes :

1. **Une chaîne α** essentiellement extra cellulaire. Elle assure la **liaison** avec le fragment Fc des IgE via le domaine ce3 de la partie constante.
2. **Une chaîne β** traversant plusieurs fois la membrane cellulaire. Elle est essentiellement cytoplasmique et assure donc la **transmission du signal** à l'intérieur de la cellule.
3. **Deux chaînes γ**, de même structure et même rôle que la chaîne β.

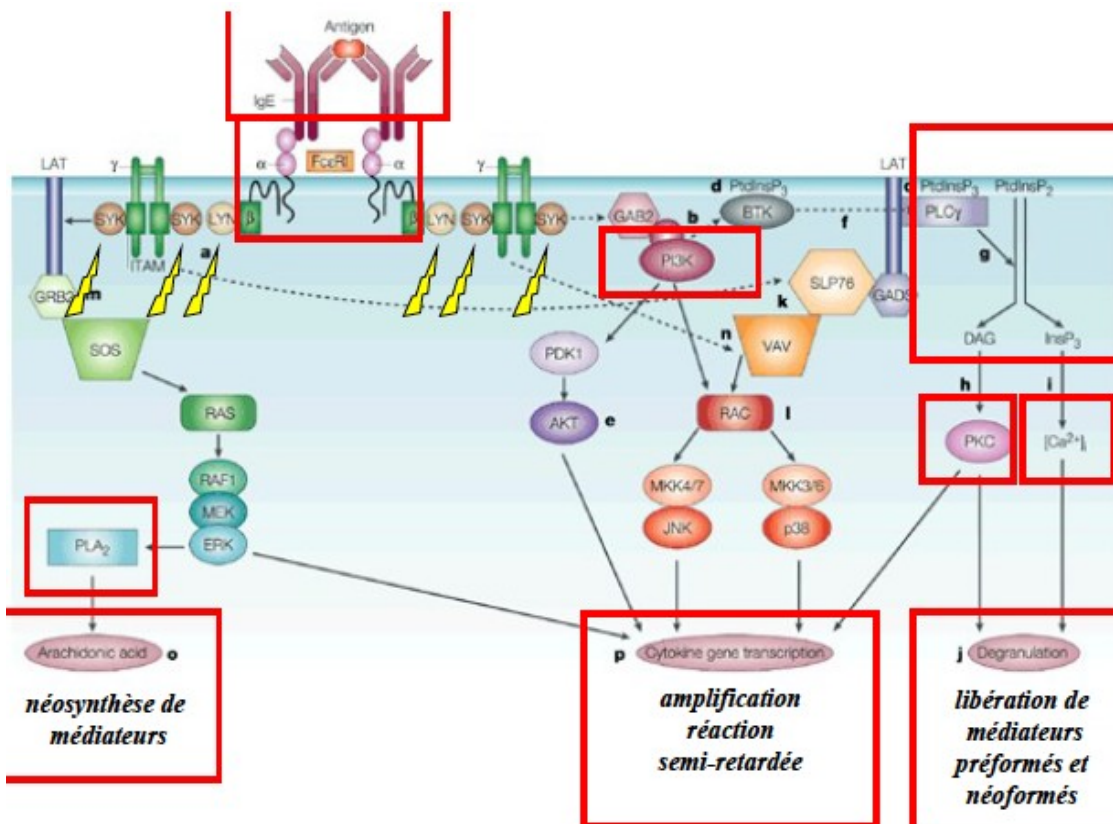
Sa demie vie est **courte** lorsqu'il est libre. Ce Rc est également un véritable **module de signalisation**, gachette de l'hypersensibilité de type I. En effet, *lié aux IgE, il active la cellule et donc enclenche des cascades moléculaires à l'origine de la **dégranulation***.

Au cours de la **phase silencieuse initiale** des phénomènes allergiques dirigés contre un Ag donné, il y a libération d'une **grande quantité d'IgE** spécifiques de Ag par les LB activés. Celles-ci vont alors **se fixer** en grande quantité par leur fragment Fc à des Rc situés à la surface des mastocytes / basophiles. Il en résulte un **phénomène quantitatif** : *une grande quantité d'IgE à la surface des mastocytes/basophiles provoque une **densification/agrégation des Rc de haute affinité** à leur surface, d'où un risque d'activation majoré*. C'est ce qui se passe lorsqu'on est sensibilisé à certains allergènes.

Ainsi, lors de **rencontres ultérieures** entre les Rc et des IgE de même spécificité antigénique, ils les lient de façon conjointe par leurs chaînes α. Il y a **agrégation** et **transmission du signal** à l'intérieur de la cellule par les chaînes β et γ. Cette dernière est réalisée via la phosphorylation de 2 enzymes à activité TYR kinase :

1. La **SYK**, activée par les chaînes γ
2. La **LYN**, activée par la chaîne β

En conséquence, plusieurs plate formes cellulaires seront activées :



Les molécules adaptatrices	Les cytokines	Métabolisme des phospholipides
<p>SYK et LYN recrutent des <u>molécules adaptatrices</u> telles que GRB2 et SOS. Elles activent la cascade des MAPK agissant sur la PLA2.</p> <p>La PLA2 agit sur le métabolisme de l'acide arachidonique et induit donc la <u>synthèse de médiateurs néoformés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - prostaglandines - leucotriènes 	<p>SYK et LYN activent la PI3K. Celle-ci agit sur un certain nombre de molécules.</p> <p>Conséquence : Activation au niveau du noyau de la transcription de gènes de cytokines.</p> <p>→ recrutement de cellules → <u>amplification de la réaction semi retardée</u>.</p> <p>NB : Intervient également la PKC activée par le mécanisme des phospholipides.</p>	<p>La PLCγ génère la production</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'IP3 augmentant le <i>Ca intra Cr</i> - de DAG activant la PKC <p>Cette action conjointe va entraîner la <u>dégranulation</u> (libération des granules préformés/néoformés)</p>

b) FcεRII : Rc impliqués dans l'inflammation

Le FcεRII ou CD23 est un Rc de faible affinité pour les IgE impliqué dans l'inflammation. Il se trouve à la surface des LB, LT, cellules de Langerhans, macrophages, monocytes, plaquettes Son rôle principal est la régulation des IgE.

Il peut être clivé à la surface cellulaire par des **protéases endogènes** ou **exogènes**, notamment par certains **allergènes** (acariens par exemple) qui ont eux même une activité protéasique expliquant les manifestations allergiques. La capacité du CD23 à être sous forme **soluble** ou **membranaire** est en *lien direct avec la régulation de la synthèse d'IgE* car les 2 formes de CD23 solubles et membranaires ne régulent pas la synthèse des IgE de la même manière :

- **La forme membranaire** lie les IgE par le domaine **Ce3**. Elle a un **double rôle** :
 1. Présentation de l'Ag : Les IgE étant également liées à l'Ag, à travers ce lien, il y a donc *exposition de l'Ag à la surface du LB*.
 2. Feet back négatif sur la production d'IgE : plus les IgE solubles viennent se fixer et plus il y a **down regulation** de la synthèse des IgE.
- **La forme soluble** : Elle exerce un **feet back positif** sur la synthèse des IgE. Un complexe moléculaire met jeu le **CD23 soluble** qui se lie à 2 molécules surfaciques :
 1. une **IgE membranaire**
 2. un **CD21**.

Ce complexe donne un signal de régulation **amplificateur** concernant les IgE.

Il existe un **polymorphisme** et donc plusieurs isoformes du CD23, dont certaines seraient plus fréquentes chez les sujets atopiques. Les **atopiques** seraient des sujets ayant, comme déjà évoqué, beaucoup de d'IgE, beaucoup de Rc de haute affinité mais également qui synthétiseraient **beaucoup de CD23 soluble**, isoforme impliqué dans la **régulation positive** de la synthèse des IgE. On parle d'équilibre dynamique.

De plus, chez les patients **allergiques**, si on suit l'expression du CD23 a la surface des cellules, au cours de la **désensibilisation**, on observe une *baisse de l'expression du CD23 cellulaire*.

II Polarisation Th2 et IgE :

A Détermination de la polarisation Th2 :

1) Le rôle prépondérant de l'IL4 :

On dit que chez les **atopiques**, y a une polarisation Th2 accrue : on parle de **déviatio**n** Th2**. Cette détermination survient *précocément au cours de la vie de l'individu* et s'accroît avec l'âge. De plus, le **nouveau né** de façon naturelle se trouve dans un **climat Th2**, puis, au fur et à mesure de l'exposition à des Ag extérieurs (viraux et bactérien +++) *la réponse Th1 est stimulée*. Il y a donc normalement **équilibre Th1/Th2**. Cet équilibre est **dynamique**, c'est à dire en perpétuel mouvement par rapport à la réponse immunitaire. Chez les atopiques cette rééquilibratio**n** fait défaut.

La polarisation de la RI se détermine très tôt pendant la phase silencieuse de sensibilisation. La synthèse d'IgE est soumise à une **double condition** :

- Communication T↔B → signal de commutation isotypique
- L'environnement cytokinique : Les cytokines impliquées dans le switch IgE sont
 1. **l'IL13**.
 2. **l'IL4 +++**

L'IL4 et les muqueuses des sujets atopiques jouent un rôle majeur dans la polarisation Th2 et donc la réponse atopique. Elle se caractérise par la mise en place d'un **cercl**e** vicieux**. En effet, chez les patients atopiques existe un terrain immunitaire riche en IL4. On retrouve au niveau des muqueuses (intestinale +++ dans les allergies alimentaires et bronchiques +++ en cas de rhinite / asthme allergique) et des OLLr des sujets atopiques des **cellules produisant de l'IL4** en grande quantité :

1. Cellules **Th2**
2. **PNB** et **mastocytes** activés par l'Ag
3. Certaines **DCs**

Dans ces mêmes muqueuses des sujets atopiques, se retrouve un **nombre accru de LB** = plasmocytes sécréteurs **d'IgE** (1 → 17%).

Ainsi, chez les sujets atopiques, on retrouve basiquement un nombre plus important de

- **LTh2** dont le pattern cytokinique comprend l'**IL4** responsable du **switch IgM → IgE** et d'une *différenciation – activation rétrograde des LTh0 en LTh2* → **cercle vicieux**
- **LB** permettant donc un **synthèse accrue** d'Ig et donc d'**IgE**.

2) Le rôle des autres cytokines :

Le TSLP est une cytokine fabriquée en grande quantité par les cellules épithéliales, surtout chez les sujets atopiques. Elle joue un rôle important dans l'**induction de la tolérance** aux Ag environnementaux et favorise une **réponse Th2 non inflammatoire**.

L'IFN γ synthétisée par les LTh1 et **d'autres cytokines régulatrices** synthétisées par les LTreg dont l'**IL10** et le **TGF β** , ont un effet **inhibiteur** sur les facteurs de transcription qui mènent l'expression des cytokines de type IL4 et qui passent par GATA3. Elle freinent ainsi la réponse Th2. Chez les sujets **atopiques**, les LTh1 et les LTreg étant en « **défaut** », il y a une *levée de ce frein, favorisant ainsi la polarisation Th2 de la RI*.

B Conséquences de la déviation Th2 :

Comparons les sécrétions cytokiniques de patients atopiques et non atopiques :

Cytokine	Graphes	Atopique	Non atopique
IFNγ		- sécrétion d'IFN γ < sécrétion chez les non atopiques	- ↑ sécrétion d'IFN γ quelque soit l'âge
IL13		- ↑ sécrétion d'IL13 par rapport aux non atopiques, quelque soit le stimulus et l'âge.	- sécrétion d'IL13 < sécrétion chez les atopiques
Réponse quantitative	/	- exagérée	- modérée
Réponse qualitative	/	- IL4, 5, 13 - IgE	- IFN γ - IgG1 - IgG4

D'autres cytokines que l'**IL13** et l'**IL4** (jouant le rôle majeur ici), importantes pour la réaction d'HS immédiate sont également sécrétées par les cellules Th2 :

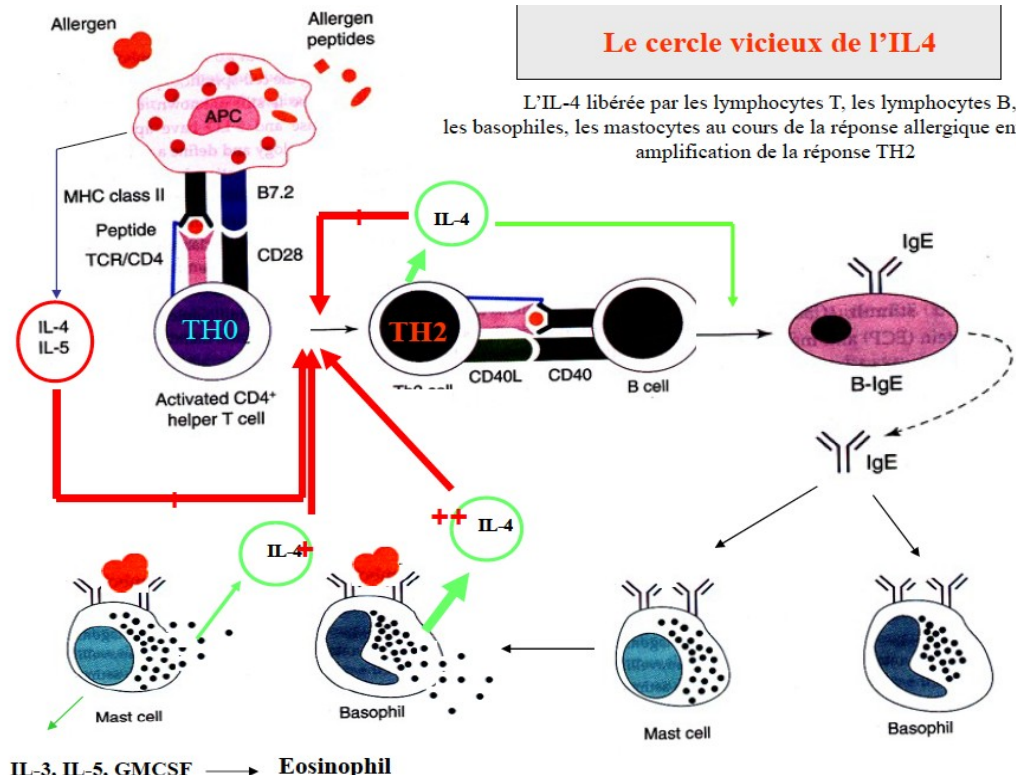
- **cytokines inflammatoires**
- **IL5** recrutant les PNE

Finalement, les cytokines sécrétées en grande quantité par les LTh2 au cours de la réaction atopiques sont **l'IL4, l'IL13, l'IL5 et les cytokines inflammatoires**. Elles permettent la switch des IgM en IgE et la réaction d'HS immédiate sus décrite.

NB : Il existe également d'autres sous populations de LT impliquées dans l'atopie et la réaction d'HS immédiate :

1. Les LTh9 : ils sécrètent de l'**IL4** et du **TGF β** et jouent un rôle sur la production de **mucus**. Ils peuvent donc être responsables d'*asthme allergique*.
2. Les LTh17 et LTh22 : Ils ont un rôle **pro inflammatoire**.
3. Les LTreg : Ils **régulent** normalement chaque RI mise en jeu suite à une stimulation antigénique. Ils sont en *défaut chez les patients atopiques*, d'où une favorisation de la RI Th2 +++.

C Bilan : Atopie et cercle vicieux de l'IL4



Cercle vicieux de l'IL4

Apprendre le schéma.

III Les déterminants individuels de la polarisation de la RI :

Nous nous sommes alors demander :

1. pourquoi existe-t-il cette différence de réponse entre les individus ?
2. pourquoi faisons-nous face aujourd'hui à une augmentation récente de la prévalence des maladies atopiques ?

A Une différence de répertoire entre atopiques et non atopiques ?

Nous nous sommes demandé s'il existait des **différences de répertoires du TCR** entre sujets A et NA pouvant expliquer un RI aux Ag différents.

Expérience :

- On stimule des sujets A et des sujets NA avec un **même Ag**
- On regarde ensuite la **réponse cytokinique**.
- La RI chez les sujets A et NA est différente :
 1. quantitativement : **exagérée** chez les **A**
 2. qualitativement : les **sujets A** produisent de **l'IL4,5,13** ainsi que des **IgE** alors que les **sujets NA** produisent de **l'IFNγ** ainsi que des **IgG1** et **IgG2**.

Étant donné que les deux types de sujets ont répondu à une stimulation par le même Ag, on peut en conclure qu'**il ne s'agit pas là d'une différence de répertoire**. En revanche, cette expérience suggère une **différence de RI**. Tout se passerait donc au niveau de la commutation isotypique : **IgG → IgE** induite par le pattern cytokinique, à savoir **IL4 +++** et **IL13**. Concernant le switch, voir les rappels effectués précédemment.

B Intrication de l'immunité innée et adaptative :

L'atopie et l'allergie se développent sur un terrain où **immunité innée et adaptative sont intriquées**. Cette intrication est notamment fortement marquée dans les âges précoces de la vie. En effet, elle intervient dans le **rééquilibrage Th1/Th2**. Elle se fait par l'intermédiaire des **TLR**.

Expérience :

On met en contact des **souris +/- « conservées dans un milieu stérile »** depuis la naissance avec des **Ag exogènes** de type bactéries, et on compare la **RI induite** :

1. souris « conservée » dans un milieu stérile → **pas de réponse innée**. Seule la réponse adaptative est déclenchée.
2. Souris « non conservée » dans un milieu stérile → La signalisation via les **TLR** apparaît lorsque la souris est mise en contact avec la bactérie. Une **différenciation Th1 +++** est induite

L'homme se trouve dans la même situation que le 2ème groupe de souris, puisqu'il est, dès sa naissance, en contact avec des Ag exogènes bactériens, viraux ... Ainsi, ces derniers vont, dès le plus jeune âge, stimuler les **TLR**. La signalisation résultante peut induire soit une **polarisation Th1** soit une **polarisation Th2**. Une tendance va alors se dégager :

- Lorsque **TLR2** et **NOD2** intra cytoplasmiques sont engagés de façon répétée, il y a favorisation de la différenciation dans le sens **Th2** par les cellules de l'environnement muqueux.
- Lorsque **TLR4** est activé, il y a favorisation de la différenciation **Th1** et donc du **rééquilibrage Th1/Th2**.

C Les autres causes explorées :

1) Les facteurs endogènes :

Concernant le **terrain génétique**, nous avons pu constater qu'il y a aussi des **ATCD familiaux** de terrain atopique. Ont également été mis en évidence des **polymorphismes** de certaines gènes d'intérêt, tels que les gènes codant pour *les Rc de haute affinité, le CD23, le Rc de l'IL4, le Rc de l'IL13, les FcγR tels que STAT 6, les cytokines* ... Certains variants pourraient même être associés à une **production excessive d'IgE**. Néanmoins, toutes ces considérations sont très complexes et nous n'avons, à ce jour, pas encore pu mettre en évidence une isoforme au rôle déterminant. Il s'agirait donc certainement d'un **mécanisme multifactoriel** reposant sur plusieurs polymorphismes favorisant associés à des facteurs environnementaux.

Certains **facteurs hormonaux** peuvent également jouer, ce qui expliquerait la disparition possible du terrain atopique à la **puberté**. Enfin, certaines **co facteurs** tels que *la pollution, les toxines, les chimiques, le tabac* ... jouant un rôle **pro inflammatoire** auraient un rôle favorisant. Néanmoins, aucune démonstration précise n'a été établie à ce jour.

2) Les facteurs environnementaux :

Les résultats obtenus suite à des essais comparant l'apparition de terrains atopiques chez des enfants vivant dans des milieux +/- pollués sont assez contradictoires et peuvent prêter à confusion. En effet, on aurait observé une **NON** augmentation du nombre de sujets atopiques dans des régions très polluées et inversement. Néanmoins, **certains modes et lieux de vie favoriseraient le terrain atopique**.

Parmi ces facteurs, on distingue :

- Le mode de vie urbain / rural
- L'environnement domestique : il favorise la prolifération de certains Ag : acariens, moisissures ...
- Le régime alimentaire
- Les habitudes culturelles d'alimentation du nouveau né (biberon ≠ sein)
- La modification de l'exposition aux infections, avec une **aseptisation** grandissante ces dernières années.

On distingue alors une grande différence entre les pays développés et les pays en voie de développement :

	Alimentation du NN	Exposition aux infections	Tt / vaccins
Pays développés	biberon	+++	ATB et vaccination +++
Pays en dév.	sein	limitée	Peu d'ATB et pas de vaccination

Ainsi, dans les pays en développement, les enfants sollicitent de manière plus **violente** et **répétée** leur immunité **innée** et génèrent un **réseau de LTreg très importants**, régulant ainsi la réponse Th2 et la production d'IL4 *même en présence d'une prédisposition génétique à la maladie atopique*.

C'est la théorie **hygiéniste** qui explique cette recrudescence des maladies atopiques dans les pays industrialisés. Bien que due à une prédisposition génétique, l'atopie s'expliquerait en grande partie par une modification de l'environnement dans la petite enfance, à savoir *moins sollicitation de l'immunité innée et génération moins de LTreg* → **mauvais rééquilibrage Th1/Th2.**

IV Les traitements proposés pour lutter contre la maladie atopique :

A partir des mécanismes précédemment décrits, ont été mis en place un certain nombre de **traitements**. Ils sont actuellement utilisés surtout chez des **patients poly sensibilisés** pour lesquels un simple traitement symptomatique n'est pas suffisant.

A Les Ac monoclonaux anti IgE :

Les Ac monoclonaux anti IgE inhibent la liaison des IgE avec le Rc de haute affinité sur les mastocytes, basophiles et CPAg. Ainsi, ils empêchent l'activation des cellules en réponse à l'Ag par effet de compétition. Pour qu'une telle thérapeutique soit efficace, il faut que l'Ac anti IgE soit spécifique du domaine **C3** permettant le pontage entre les 2 IgE, et l'accrochage au Rc de haute affinité. Néanmoins, un tel traitement est très **coûteux** et *son effet s'arrête dès l'arrêt du traitement* car la liaison aux IgE est restaurée. Ainsi, on combinera souvent ce traitement avec des **désensibilisations** permettant de rééquilibrer la différenciation T dans le sens Th1.

On sait pas encore véritablement comment marche la **désensibilisation**. En fait, on pense actuellement que l'utilisation de doses faibles d'Ag permet de n'engager qu'un **nombre restreint de TCR** engagés. Cet effet quantitatif jouerait alors un rôle dans la génération d'un signal de tolérisation. D'où une baisse de production de cytokines de type Th2 et donc le rééquilibrage de la déviation immune Th2.

B Les Ac monoclonaux anti CD23 :

On rappelle que le **CD23** a un rôle de régulation de la synthèse des IgE. La forme **membranaire** de CD23 régule négativement cette dernière lorsqu'il fixe des IgE solubles. Ainsi, **les Ac anti CD23** entrent en compétition avec les IgE liées aux allergènes, et imitent l'effet induit par la fixation des IgE d'où la **diminution de la présentation Ag** à la surface des LB et le **blocage de la synthèse des IgE**. Pour obtenir un tel effet, il faut que les Ac anti CD23 utilisés soient dirigés contre une partie bien précise du CD23 : **la zone de liaison aux IgE**.