

De la physiopathologie à la médecine personnalisée : IgG4, IgA et activation des basophiles pour le suivi d'efficacité d'une ITA

From pathophysiology to personalized medicine: IgG4, IgA and basophil activation as biomarkers for AIT efficacy

Moïse MICHEL^{1,2,3*}, Marie LAGREULA⁴, Juliette CHARPY^{3,5}, Julien GORET^{2,5}, Souad MEHLAL-SEDKAOUI^{2,6}, Jean-Luc BOURRAIN^{7,8,9}, Joana VITTE^{3,9,10}

1. Laboratoire d'immunologie, CHU Nîmes, Nîmes (France)
2. Groupe de travail « Biologie de l'allergie », Société Française d'Allergologie, France
3. Groupe de travail « Allergènes moléculaires », Société Française d'Allergologie, France
4. Unité Transversale d'Allergologie, CHU Nîmes, Nîmes, France
5. Laboratoire d'Immunologie, Hôpital Pellegrin, CHU Bordeaux, Bordeaux (France)
6. Laboratoire Cerba, Saint-Ouen l'Aumône, France
7. Service de Pneumo-Allergologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, Montpellier (France)
8. Groupe de travail « Insectes Piqueurs », Société Française d'Allergologie, France
9. Université de Montpellier, IDESP, INSERM UA11, Montpellier, France
10. Aix-Marseille Université, MEPHI, IHU Méditerranée Infection, Marseille, France

Auteur correspondant :

Dr Moïse MICHEL

Laboratoire d'Immunologie

CHU Nîmes

Place du Professeur Debré

30 029 Nîmes Cedex

Téléphone : 04 66 68 36 57

moise0michel@gmail.com

Caractères : 8 981 / 9000

Illustration : 1 tableau

Mots-clés : IgG4, IgA, Test d'activation des basophiles, Immunothérapie allergénique

Keywords : IgG4, IgA, Basophil degranulation test, Allergen immunotherapy

Déclaration d'intérêts

L'ensemble des auteurs déclarent ne pas avoir de lien(s) et/ou conflit(s) d'intérêt en rapport avec cet article.

1 Introduction

2 Les maladies allergiques sont en constante augmentation depuis les années 1970, accompagnée par
3 de nombreux progrès diagnostiques et thérapeutiques. A l'heure actuelle, le seul traitement curatif
4 est l'immunothérapie allergénique (ITA), qui consiste en l'administration répétée, à dose croissante,
5 de l'allergène incriminé pour induire une tolérance immunologique [1]. L'ITA repose sur la réduction
6 de l'inflammation allergique et la modification du profil immunologique des cellules impliquées dans
7 l'hypersensibilité immédiate. Elle est indiquée dans les allergies respiratoires, aux venins
8 d'hyménoptères ou alimentaires, en fonction des tableaux cliniques, des comorbidités et en
9 l'absence de contre-indications [2].

10 A l'heure actuelle, aucun biomarqueur n'est recommandé pour le suivi de l'efficacité de l'ITA, en
11 raison d'un recul insuffisant et du manque de résultats concluants [2]. Nous proposons ici une revue
12 de la littérature sur les principaux biomarqueurs d'intérêt potentiels pour le suivi de l'ITA, suivie d'un
13 résumé des principaux éléments (Tableau 1).

14

15 IgE spécifiques

16 Les hypersensibilités immédiates allergiques débutent par une phase de sensibilisation vis-à-vis de
17 l'allergène. Sous l'influence d'un environnement cytokinique riche en interleukines 4 et 13, les
18 lymphocytes B vont sécréter des IgE spécifiques de l'allergène, qui vont se fixer sur les mastocytes et
19 basophiles via le fragment Fc sur le récepteur de haute affinité, RFcε1. Lors de chaque nouveau
20 contact avec l'allergène, l'agrégation des IgE fixées sur les mastocytes par l'allergène provoquera la
21 dégranulation de nombreux médiateurs responsables des signes cliniques observés [3].

22 Les IgE spécifiques sont des outils diagnostiques de premier intention [3], dont la concentration va
23 diminuer à long terme lors de l'ITA et généralement rester faible après l'arrêt de l'ITA.

24

25 IgG4 et IgA spécifiques

26 L'un des principaux mécanismes évoqués de l'ITA reste la régulation de la commutation isotypique
27 des lymphocytes B, avec notamment la sécrétion d'IgG4, qui ont la particularité d'avoir un rôle
28 prépondérant dans la modulation de la réponse immunitaire [3]. Ces dernières augmentent lors de
29 l'ITA, notamment alimentaire ou aux venins d'hyménoptères [4].

30 Les IgA sont des Ig principalement retrouvées au niveau muqueux. Il est fréquemment retrouvé une
31 augmentation de la concentration en IgA spécifiques au niveau périphérique lors de l'ITA, bien que

32 cela ne soit plus rarement recherché dans les études cliniques. De plus, une augmentation de la
33 concentration en IgA au niveau nasal est également retrouvée [4,5].

34

35 Test d'activation des basophiles

36 Le test d'activation des basophiles est un test fonctionnel *ex vivo* reproduisant la phase effectrice
37 d'une hypersensibilité immédiate. Son principe est de mettre en contact l'allergène à tester avec les
38 basophiles circulants du patient et de mesurer la dégranulation du basophile par l'expression de
39 marqueurs granulaires (CD63) ou la surexpression de marqueurs membranaires (CD203c). L'ITA va
40 induire une diminution de la réactivité des mastocytes et basophiles, à travers différents mécanismes
41 [1]. Plusieurs études ont démontré la diminution de la réactivité et de la sensibilité des basophiles au
42 cours de l'ITA, en lien avec l'acquisition de la tolérance à l'allergène [6].

43

44 Affinité des IgE spécifiques

45 L'un des mécanismes d'action de l'ITA réside dans la diminution de la fixation de l'allergène sur les
46 IgE, en favorisant la synthèse d'Ig d'autres isotypes pouvant capter l'allergène circulant. Plusieurs
47 équipes ont développé un test fonctionnel permettant de mesurer l'activité inhibitrice du sérum vis-
48 à-vis de la formation du complexe IgE-allergène. En pratique, un sérum dit « étalon » (avec de fortes
49 concentrations d'IgE spécifiques) est incubé avec l'allergène avant d'être mis en contact avec le
50 récepteur de faible affinité RFcεII (ou CD23). Le sérum du patient est ensuite ajouté et les Ig sériques
51 vont alors entrer en compétition avec le complexe IgE – allergène. Par comparaison avec un étalon,
52 on mesurera le niveau d'inhibition du sérum [7]. Très peu d'études ont étudié ce biomarqueur dans
53 l'ITA, compte-tenu de sa difficulté de réalisation, mais de premiers résultats prometteurs ont été
54 obtenus dans l'ITA aux venins d'hyménoptères [8].

55

56 Perspectives et conclusion

57 Plusieurs biomarqueurs pour le suivi de l'efficacité de l'ITA ont été proposés au cours des dernières
58 années, sans qu'aucun n'ait été inclus dans la pratique clinique courante. Le suivi des résultats de ces
59 tests n'a d'intérêt que s'ils ont été effectués avant le démarrage de l'ITA. Les IgE spécifiques
60 diminuent tandis que les IgG4 et IgA augmentent au cours de l'ITA, cependant ces variations ne
61 persistent pas à l'arrêt de l'ITA, et ne semblent pas corrélées à la persistance de la tolérance et le
62 niveau de protection des patients. Les études démontrent des résultats contradictoires, compte-tenu
63 des diverses méthodologies utilisées. Une approche par test fonctionnel semble très prometteuse :
64 le test d'activation des basophiles et la mesure de l'affinité des IgE spécifiques donnent des résultats

65 prometteurs, en lien direct avec les mécanismes immunologiques de l'ITA. Cependant, ces méthodes
66 sont difficiles à mettre en place et nécessitent de nouvelles études complémentaires pour définir
67 leurs places dans le suivi de l'ITA.

68 Bibliographie

- 69 [1] Satitsuksanoa P, Angelina A, Palomares O, Akdis M. Mechanisms in AIT: Insights 2021. *Allergol*
70 *Select* 2022;6:259–66. <https://doi.org/10.5414/ALX02300E>.
- 71 [2] Caimmi D, Demoly P. Recommandations pour la prescription de l’immunothérapie allergénique
72 et le suivi du patient – méthodologie et liste des recommandations. *Revue Française*
73 *d’Allergologie* 2021;61:24–34. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2020.09.019>.
- 74 [3] Shamji MH, Valenta R, Jardetzky T, Verhasselt V, Durham SR, Würtzen PA, et al. The role of
75 allergen-specific IgE, IgG and IgA in allergic disease. *Allergy* 2021;n/a:1–15.
76 <https://doi.org/10.1111/all.14908>.
- 77 [4] Smeekens JM, Baloh C, Lim N, Larson D, Qin T, Wheatley L, et al. Peanut-Specific IgG4 and IgA in
78 Saliva Are Modulated by Peanut Oral Immunotherapy. *The Journal of Allergy and Clinical*
79 *Immunology: In Practice* 2022;10:3270–5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.07.030>.
- 80 [5] Shamji MH, Larson D, Eifan A, Scadding GW, Qin T, Lawson K, et al. Differential induction of
81 allergen-specific IgA responses following timothy grass subcutaneous and sublingual
82 immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2021.
83 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.030>.
- 84 [6] Patil SU, Steinbrecher J, Calatroni A, Smith N, Ma A, Ruitter B, et al. Early decrease in basophil
85 sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy. *J*
86 *Allergy Clin Immunol* 2019;144:1310-1319.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.07.028>.
- 87 [7] Shamji MH, Francis JN. Measurement of Allergen-Specific Inhibitory Antibody Activity. *Methods*
88 *Mol Biol* 2019;2020:33–43. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9591-2_3.
- 89 [8] Möbs C, Müller J, Rudzio A, Pickert J, Blank S, Jakob T, et al. Decline of Ves v 5-specific blocking
90 capacity in wasp venom-allergic patients after stopping allergen immunotherapy. *Allergy*
91 2015;70:715–9. <https://doi.org/10.1111/all.12606>.
- 92
93

Biomarqueur	Indication(s)	Principe	Avantage(s)	Inconvénient(s)
IgE spécifiques	Alimentaire Respiratoire Venins	Marqueur de sensibilisation allergique	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diminue au cours de l'ITA ✓ Méthode de dosage automatisée 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Augmentation transitoire au début de l'ITA ✓ Pas de corrélation avec l'acquisition de tolérance ✓ Résultats controversés des études cliniques
IgG4 spécifiques	Alimentaire Venins	Marqueur d'une réponse immune de type non Th2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Augmentation au cours de l'ITA ✓ Méthode de dosage automatisée 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Taux mesurables avant l'ITA ✓ Pas de corrélation avec l'acquisition de tolérance ✓ Résultats controversés des études cliniques
IgA spécifiques	Alimentaire Respiratoire	Marqueur d'une réponse immune de type non Th2	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Augmentation au cours de l'ITA ✓ Probable intérêt du dosage des IgA salivaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Taux mesurables avant l'ITA ✓ Méthode nécessitant un laboratoire spécialisé ✓ Très peu d'études réalisées
Test d'activation des basophiles	Alimentaire Venins	Test fonctionnel permettant de mesurer la réactivité et de la sensibilité des basophiles vis-à-vis d'un allergène	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Diminution de la réactivité et/ou de la sensibilité des basophiles au cours de l'ITA 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Méthode nécessitant un laboratoire spécialisé ✓ 10 à 15 % des patients « non répondeurs » ✓ Peu d'études réalisées
Affinité des IgE spécifiques	Respiratoire Venins	Test fonctionnel permettant de mesurer l'activité inhibitrice vis-à-vis de la formation du complexe IgE-allergène	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Augmentation de l'activité inhibitrice au cours de l'ITA 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Méthode nécessitant un laboratoire spécialisé ✓ Nécessite d'utiliser un sérum "de référence" comme étalon ✓ Très peu d'études réalisées