



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Hyper-IgE en médecine interne

Hyper-IgE in internal medicine

H. Devilliers^{a,*}, A. Turcu^a, N. Vernier^a, G. Muller^a, P. Bielefeld^a, P. Bonniaud^b,
J.-F. Besancenot^a

^a Service de médecine interne et maladies systémiques, CHU François-Mitterrand, 14, rue Paul-Gaffarel, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France

^b Service de pneumologie, CHU François-Mitterrand, 14, rue Paul-Gaffarel, BP 77908, 21079 Dijon cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
IgE
Allergie
Syndrome de Job-Buckley
Balance cytokines Th1-Th2

Keywords:
IgE
Allergy
Job-Buckley syndrome
Th1-Th2 Cytokine Balance

RÉSUMÉ

Une hyper-IgE peut être retrouvée dans un grand nombre de situations pathologiques. Le rôle des IgE est essentiellement associé à la survenue des manifestations allergiques qui peuvent s'accompagner d'une augmentation de leur taux sérique. Une élévation des IgE totales a aussi été décrite en association avec la survenue de certains déficits immunologiques rares d'origine génétique appelés syndromes d'hyper-IgE. D'autres circonstances, telles que des maladies infectieuses, tumeurs ou maladies auto-immunes peuvent également conduire à une synthèse d'IgE en excès. Du fait de la diversité de ces situations, la discussion de la valeur pronostique des IgE totales est utile pour l'interniste.

© 2018 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Hyper-IgE may be found under many pathological conditions. The role of IgE is essentially associated with the occurrence of allergic manifestations, which may be accompanied by an increase of their serum levels. Elevation of total IgE has also been reported in association with certain rare genetic immune deficiencies called hyper-IgE syndromes. Other circumstances such as infectious diseases, tumors or autoimmune diseases may also be accompanied by an excessive synthesis of IgE. Considering the diversity of these situations, discussion of the prognostic value of total IgE is useful to the internist.

© 2018 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Les immunoglobulines E (IgE) sont les moins représentées parmi les classes d'immunoglobulines et leur rôle est le plus souvent évoqué en association avec la survenue des manifestations allergiques. Par ailleurs, d'autres circonstances sans expression allergique notamment des infections (parasitaires ou bactériennes), tumeurs, hémopathies, maladies auto-immunes, greffe de cellules hématopoïétiques, consommation prolongée de tabac et d'alcool peuvent être accompagnées d'une augmentation des IgE totales. Il s'y associe également un groupe de maladies rares à déterminisme génétique regroupé sous l'appellation de syndromes d'hyper-IgE (SHIE),

caractérisés par la présence d'un déficit immunitaire associé à une augmentation importante des IgE en l'absence de manifestations allergiques.

En conséquence, l'élévation des IgE totales est peu spécifique, associée à un grand nombre de situations cliniques et il se pose la question de leur utilisation dans la pratique courante.

2. Physiopathologie et dosage des IgE

À l'instar des autres classes d'immunoglobulines, les IgE sont des tétramères composées de 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères. Elles comprennent 4 domaines constants C ϵ à l'extrémité C terminale qui remplissent des fonctions spécifiques de l'isotype et des domaines variables à l'extrémité N terminale pour la reconnaissance des antigènes spécifiques. Le 3^e domaine constant C ϵ 3 permet la fixation des IgE sur les récepteurs spécifiques de forte

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : alin.turcu@chu-dijon.fr (A. Turcu).

affinité FcεRI et de faible affinité FcεRII (CD23) présents à la surface des différentes cellules effectrices. L'identification de la séquence moléculaire impliquée dans la fixation sur les FcεRI a permis la synthèse d'inhibiteurs spécifiques à type d'anticorps monoclonaux utilisés dans le traitement des exacerbations de certaines formes d'asthme bronchique [1].

La production des IgE est le résultat d'un processus de commutation de classe à régulation cytokinique au niveau de la transcription génétique des domaines constants. La synthèse des IgE nécessite un premier signal cytokinique induit par les interleukines 4 (IL4) et 13 (IL13) dans le cadre d'une réponse de type Th2, ainsi qu'un deuxième signal d'interaction entre les lymphocytes T et B de type CD40 et CD40 ligand [1,2].

Les FcεRI se trouvent à la surface des mastocytes, basophiles et des différentes cellules intervenant dans la présentation d'antigènes : éosinophiles, plaquettes, monocytes, cellules dendritiques et cellules de Langerhans. La fixation des antigènes par les IgE liés aux FcεRI des mastocytes et basophiles est suivie d'une libération de médiateurs vasodilatateurs et pro-inflammatoires. Ces médiateurs, dont le plus important est l'histamine, sont à l'origine des manifestations de la réaction allergique : vasodilatation, hypersécrétion de mucus, contraction des muscles lisses avec, comme correspondant clinique : érythème, prurit, œdème, bronchospasme, collapsus vasculaire. Les FcεRIIb (CD23) sont présents à la surface des cellules présentatrices d'antigènes et des lymphocytes B. Ces récepteurs interviennent dans le transfert trans-muqueux des antigènes, la modulation de la synthèse des IgE et la stimulation de l'adhésion, de la prolifération, de l'activation cellulaire et de la présentation antigénique [1,3,4].

Le dosage quantitatif des IgE totales est réalisé en pratique courante par l'utilisation d'anticorps anti-IgE couplés à un traceur enzymatique, radioactif ou fluorescent. Les techniques actuelles permettent de détecter des concentrations sériques de l'ordre de 0,5 à 1 µg/L correspondant à 0,20 à 0,40 kU/L. Seules les IgE circulantes sont dosées. Sur le même principe en utilisant comme support un allergène, il est possible de mesurer les concentrations des IgE spécifiques de cet allergène [2]. Les taux sériques des IgE sont les plus faibles de toutes les classes d'immunoglobulines de l'ordre de 10–40 kU/L (50–200 µg/L) chez les sujets sains avec une demi-vie courte, d'environ 2 jours. La majorité des IgE se trouve en revanche fixée à la surface des mastocytes et basophiles [4].

3. IgE et allergies

L'allergie représente un ensemble de réactions de l'organisme déclenchées par le contact avec un antigène spécifique appelé allergène, dans les suites de l'installation d'une hypersensibilité à cet allergène par un processus à médiation immunologique, qui peut être humorale liée aux anticorps, ou cellulaire par l'intervention de lymphocytes (Fig. 1).

Les réactions allergiques liées aux IgE sont à type d'hypersensibilité immédiate (type I de la classification de Gell et Coombs) et sont déclenchées par l'interaction entre les IgE fixées à la surface des mastocytes et basophiles et les allergènes correspondants avec libération de médiateurs vasodilatateurs et pro-inflammatoires. S'ensuivent des réactions qui peuvent être localisées : respiratoires (asthme, rhinite), oculaires (conjonctivite), cutanées (urticaire, dermatite atopique) ou généralisées caractérisées par la survenue d'une hypotension voire d'un collapsus cardiovasculaire dans le choc anaphylactique. Ces réactions sont précédées par une phase de sensibilisation avec synthèse d'IgE spécifiques lors d'un premier contact avec l'allergène.

L'atopie est une prédisposition innée à produire des IgE spécifiques suite à l'exposition aux allergènes. L'atopie n'est pas synonyme d'allergie, cependant les sujets atopiques développent

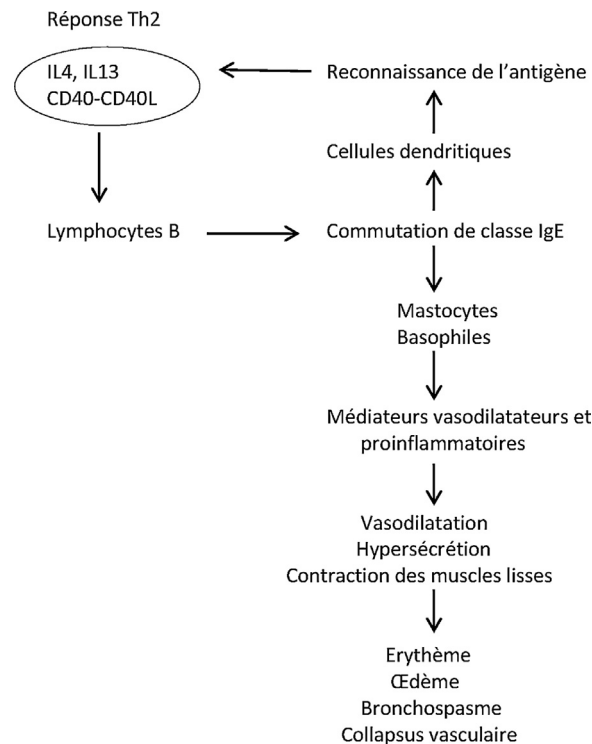


Fig. 1. Apparition et rôle des IgE.

des manifestations cliniques qui ont un mécanisme allergique avec la participation des IgE essentiellement à type de dermatite, asthme et rhinite.

La synthèse et l'augmentation des concentrations sériques des IgE peuvent débuter parfois plusieurs mois ou années avant l'apparition des manifestations allergiques. Le sujet, non malade, est dit alors sensibilisé. Beaucoup de patients allergiques présentent une élévation des IgE totales, cependant il n'existe pas de seuil spécifique ayant une valeur diagnostique et permettant de préjuger de la survenue ou de l'intensité des réactions allergiques [1–4].

Plusieurs études ont par ailleurs évalué la signification du taux des IgE totales par rapport à la présence d'une atopie et/ou de manifestations allergiques.

Une étude européenne portant sur 6670 adultes a analysé les performances diagnostiques d'un seuil d'IgE totales correspondant au 95^e percentile de leur échantillon pour prédire une atopie définie par la positivité des IgE spécifiques pour au moins un antigène. Ce seuil, d'environ 200 kU/L chez des adultes avait une bonne spécificité pour les sujets non atopiques avec en revanche une faible sensibilité et spécificité pour la présence de l'atopie [5]. Dans une autre étude, il existe une différence significative pour le taux des IgE totales entre les sujets non atopiques et atopiques avec toutefois une faible spécificité pour les derniers [6]. Un dosage normal des IgE totales est donc fortement associé à l'absence d'atopie, et l'élévation de leur taux est fréquente chez les patients présentant des manifestations d'asthme ou de rhinite allergique, sans en faire un argument diagnostique compte tenu de sa faible spécificité.

Dans une étude sur des enfants et adultes porteurs d'asthme, de rhinite allergique et de dermatite atopique comparés à des témoins indemnes de manifestations allergiques, les valeurs les plus élevées de l'ordre de 985 kU/L de moyenne ont été retrouvées chez les sujets porteurs à la fois d'asthme allergique et de dermatite atopique. Pour l'asthme seul la valeur moyenne était de 30 kU/L, pour la dermatite atopique de 273 kU/L et pour la rhinite allergique de 171 kU/L avec des valeurs plus élevées chez la population d'âge

scolaire comprise entre 6 et 20 ans. Les limites calculées pour les valeurs normales des IgE totales étaient de 64 kUI/L pour les petits enfants, de 150 kUI/L entre 6–20 ans et de 120 kUI/L pour les adultes [7].

Au cours des allergies saisonnières, les valeurs des IgE spécifiques chez des patients atopiques suivent l'évolution de la présence du pollen avec un décalage de 4 à 6 semaines. Une élévation faible du taux des IgE totales après la saison des pollens a également été décrite dans une population de sujets porteurs de rhinite allergique saisonnière [2,8].

Il résulte que, malgré leur corrélation avec les allergies et l'atopie, le taux des IgE totales ne représente pas un facteur diagnostique et pronostique fiable pour affirmer ou suivre une maladie à mécanisme allergique. Le choix de limites normales basses permet d'obtenir une sensibilité et spécificité comparables mais peu satisfaisantes tandis que les normales hautes qui ont une bonne spécificité font preuve d'une faible sensibilité. L'explication réside très probablement dans la complexité des mécanismes de l'allergie dont les IgE ne représentent qu'un des aspects [3].

En conséquence, le dosage des IgE a peu d'intérêt dans la démarche diagnostique en raison d'une valeur discriminante trop faible. Deux exceptions ont toutefois été identifiées dans la pratique clinique.

L'une d'entre elles est représentée par l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA) qui est la manifestation d'une réaction d'hypersensibilité à une infection aspergillaire. L'ABPA se caractérise par des réactions asthmatiques sévères associées à la positivité des tests cutanées et sériques aux antigènes aspergillaires, à une hyperéosinophilie et à une élévation du taux des IgE totales supérieure à 1000 kUI/L [9]. Le dosage des IgE totales est un critère de diagnostic et de suivi dans l'ABPA car leur taux est constamment élevé en l'absence de corticothérapie, pour diminuer lors de l'amélioration sous traitement corticoïde et antifongique. En même temps les IgE spécifiques peuvent persister plusieurs mois après la guérison clinique et radiologique. Par ailleurs, une réascension des IgE totales signifie la survenue d'une rechute [9,10].

Un autre cas particulier est représenté par l'asthme allergique sévère non contrôlé par un traitement conventionnel maximal pour lequel l'omalizumab, anticorps monoclonal anti-IgE, peut s'avérer efficace [11]. Cet anticorps humanisé se fixe sur la région Cε3 du fragment Fc des IgE circulantes et empêche ainsi leur fixation sur les récepteurs spécifiques FcεRI. Le dosage des IgE totales est nécessaire lors de l'initiation du traitement pour déterminer la posologie d'omalizumab qui sera administrée [11]. Dans l'urticaire chronique traitée par omalizumab, l'adaptation de la dose suivant le taux d'IgE n'est pas recommandée [12].

4. Syndromes d'hyper IgE

Les SHIE ont été décrits à partir de 1966 avec, au départ, l'identification d'une maladie associant staphylococcies cutanées et pulmonaires sur fond de dermatite eczématiforme, appelée syndrome de Job [13]. Par la suite, Buckley et al. décrivent l'apparition d'infections disséminées dans un contexte d'élévation des IgE totales chez des patients porteurs d'anomalies faciales [14]. Ces manifestations ont été ensuite reconnues comme appartenant à une même entité clinique associant l'hyper IgE à un déficit immunitaire responsable d'infections disséminées, essentiellement à type de staphylococcies pulmonaires et cutanées [15]. Cette maladie a depuis été appelée syndrome de Job-Buckley ou SHIE. Son déterminisme génétique a été établi en 2007 pour la forme autosomique dominante et en 2009 pour la forme récessive [16].

Les SHIE sont des maladies très rares qui se manifestent dès la naissance ou pendant la petite enfance. Les manifestations caractéristiques du SHIE associent l'élévation importante des IgE totales,

supérieure à 2000 kUI/L, à une hyperéosinophilie, une dermatite eczématiforme et à des infections mucocutanées et pulmonaires. La survenue d'infections est consécutive au déficit immunologique caractéristique du SHIE [16].

Les 2 formes principales du SHIE sont la forme autosomique dominante liée à la mutation du gène *STAT3* et la forme récessive liée au gène *DOCK8* [16–18]. Ces deux formes ont des spécificités liées à la traduction des mutations génétiques dans les manifestations cliniques, l'évolution, ainsi que la présence d'anomalies caractéristiques à chacune d'entre elles (Tableau 1).

Cliniquement la forme dominante du SHIE se manifeste par la présence d'un rash cutané à la naissance ou la petite enfance, suivi de l'installation progressive d'une dermatite eczématiforme sur fond d'abcès cutanés et pulmonaires avec la participation en premier lieu du *Staphylococcus aureus* mais aussi d'autres bactéries (*Pneumococcus*, *Haemophilus*, *Pseudomonas*), infections fongiques (*Aspergillus*, *Candida*) et parasitaires (*Pneumocystis jirovecii*). Les infections cutanées sont à type d'abcès froids et les infections pulmonaires à répétition sont suivies de remaniements du parenchyme avec apparition de bronchiectasies et pneumatocèles. La progression des lésions bronchopulmonaires entraîne l'installation d'une insuffisance respiratoire chronique qui est la principale cause de décès chez ces patients [16–18]. Plusieurs explications ont été avancées par rapport à la survenue d'une hyper IgE chez ces patients, d'autant que les autres classes d'immunoglobulines peuvent être normales. Une hyperactivité des IL4 et IL6 pourrait en être responsable ainsi que le déficit observé en Bcl-6 ayant pour conséquence de favoriser la commutation de classe avec production d'IgE [19]. Par ailleurs, les IgE ne semblent pas jouer un rôle dans l'apparition des manifestations cliniques de la maladie [16,17].

Pour le diagnostic du SHIE dominant, un score a été proposé par le National Institutes of Health (NIH) portant sur plusieurs items, dont le taux d'IgE totales, l'éosinophilie, la présence d'eczéma, abcès cutanés et pulmonaires, d'anomalies osseuses et dentaires. La présence de la maladie est considérée comme probable si le score est supérieur à 40 et peu probable s'il est inférieur à 20 [16,20].

Toutefois, depuis l'apparition de données récentes ayant permis d'identifier le rôle central du déficit en Th17 chez les patients porteurs de la mutation *STAT3*, de nouveaux critères ont été proposés pour les SHIE de type autosomique dominant [16] :

- diagnostic possible : IgE > 1000 kUI/L et anomalies cliniques caractéristiques avec un score NIH > 30 ;
- diagnostic probable : critères de diagnostic possible associées à la diminution des Th17 ou à des antécédents familiaux de SHIE ;
- diagnostic certain : critères de diagnostic probable associés à la présence de la mutation *STAT3*.

Les stratégies thérapeutiques concernant le SHIE dominant visent essentiellement le traitement et la prévention des infections cutanées et pulmonaires et de leurs complications [16–18]. La survenue d'abcès cutanés ou pulmonaires impose des traitements antibiotiques prolongés et peut nécessiter une prise en charge chirurgicale. La prévention des infections associe la vaccination à la prophylaxie antifongique et antibiotique au long cours à visée des germes le plus souvent incriminés : staphylocoques, pneumocoques et haemophilus. Les immunoglobulines intraveineuses ont prouvé leur efficacité pour la diminution des pneumonies bactériennes [21]. Une attention particulière doit être accordée aux soins d'hygiène cutanée. La greffe de moelle osseuse permet d'améliorer le déficit immunitaire sans influencer les autres anomalies du SHIE dominant.

Les formes récessives se manifestent dès la naissance et se caractérisent par l'association d'infections virales cutanées, une aggravation plus rapide et la présence d'une lymphopénie. Le diagnostic est confirmé par la présence de la mutation caractéristique.

Tableau 1
Syndromes d'Hyper-IgE (SHIE).

	SHIE dominant	SHIE récessif
Mutations génétiques	<i>STAT3</i>	<i>DOCK8</i>
Transmission	Dominante	Récessive
Physiopathologie	Déficit Th17 Déficit d'autres cytokines : IL6, IL10, IL11 Naissance ou petite enfance	Déficit CD4 et CD8 Anomalies de la prolifération des cellules B Naissance
Âge d'installation	> 20 ans	< 20 ans
Âge médian de survie	Rash cutané à la naissance ou la petite enfance	Rash cutané à la naissance
Début	Dermatite eczématiforme	Pneumopathies à répétition
Caractéristiques communes	Abcès cutanés « froids »	
Particularités cliniques	Dysmorphies : facies caractéristique, anomalies de la dentition, fractures de fragilité, déformations du rachis, hyperlaxité articulaire Anomalies vasculaires : anévrismes et tortuosités Pneumatocèles Candidose mucocutanée	Infections virales de la peau : <i>Molluscum contagiosum</i> , Zona, verrues, herpes Rares anévrismes Absence des pneumatocèles Absence des dysmorphies
Biologie	Hyper IgE > 2000 kU/L Hyperéosinophilie	Hyper IgE > 2000 kU/L Hyperéosinophilie Lymphopénie Diminution des IgM
Germes	Staph doré, Pneumocoque, Haemophilus, Pseudomonas, <i>Pneumocystis jiroveci</i> Candida	Staph doré, Pneumocoque, Haemophilus, Pseudomonas, <i>Pneumocystis jiroveci</i> , Herpes, Zona, HPV, Molluscum
Diagnostic	Hyper IgE et critères cliniques avec présence des dysmorphies Score NIH Déficit Th17 Présence gène <i>STAT3</i>	Hyper IgE et critères cliniques Absence des dysmorphies Infections virales de la peau Présence gène <i>DOCK8</i>
Allergies	Peu d'allergies	Parfois allergies alimentaires et asthme
Complications	Remaniements du parenchyme pulmonaire avec pneumatocèles et insuffisance respiratoire chronique Lymphomes Maladies auto-immunes	Abcès cutanés Tumeurs de la peau
Traitement	Vaccinations, hygiène cutanée, antibiotiques et antifongiques au long cours immunoglobulines intraveineuses, chirurgie des abcès et pneumatocèles Greffe de moelle osseuse	Greffe de moelle osseuse Vaccinations, hygiène cutanée, antibiotiques et antifongiques au long cours immunoglobulines intraveineuses, interféron-alpha

D'autres mutations récessives associées à un SHIE ont été décrites plus récemment notamment liées aux mutations des gènes *TYK2* et *PGM3* [18,19].

La greffe de moelle osseuse est considérée dans ce cas comme le traitement de référence en raison de l'évolution plus grave et plus rapide du SHIE récessif. Les antibiotiques et les immunoglobulines intraveineuses sont utilisés pour contrôler les infections en attendant la greffe. Des antiviraux et parfois l'interféron-alpha peuvent être associés en cas d'infections virales graves [18].

D'autres anomalies génétiques [22–27] peuvent être à l'origine d'une association à des degrés variables entre hyperIgE, eczéma et manifestations dysimmunitaires notamment les syndromes Wiscott-Aldrich et Wiscott-Aldrich 2, IPEX (déficit immunitaire, polyendocrinopathie, entéropathie par mutation *FOXP3* liée à l'X), Omenn, DiGeorge atypique, Netherton. Toutes ces maladies sont de survenue très rare ou exceptionnelle et se manifestent dès la période néonatale ou la petite enfance avec une survie qui n'atteint qu'exceptionnellement l'âge adulte.

5. Autres élévations des IgE

5.1. Infections

5.1.1. Infections parasitaires

Dans les infections parasitaires, l'apparition des IgE semble liée à la défense antiparasitaire avec une cytotoxicité des macrophages et des polynucléaires éosinophiles dépendante des IgE dans le cadre d'une réponse de type Th2. D'une manière générale les porteurs

de parasites peuvent avoir des concentrations sériques élevées d'IgE totales surtout si la contamination est importante [28,29]. Un rôle protecteur des IgE a été évoqué dans la trichinose [30] et par ailleurs, les IgE totales sont souvent élevées dans toutes les helminthiases. Dans des populations porteuses d'ascaridiose, des valeurs moyennes comprises entre 900 et 2000 kU/L ont été mesurées [28] et deux tiers des sujets exposés à la filariose avaient des valeurs supérieures à 400 kU/L [31].

Il est discuté en revanche dans quelle mesure l'augmentation des IgE totales est le résultat de mécanismes de défense anti-infectieuse ou de processus immuno-allergiques [28]. La réponse Th2 à l'origine de la synthèse des IgE et de l'apparition des réactions allergiques pourrait favoriser la défense antiparasitaire et serait de ce fait un facteur de sélection positive qui aurait favorisé leur persistance dans le processus d'évolution des espèces [1,29]. Dans le cas des helminthiases, les antigènes parasitaires peuvent induire directement la production d'IL4 et la synthèse d'IgE. La présence du récepteur FcεRI de forte affinité pour les IgE sur les cellules présentatrices d'antigène et les monocytes macrophages suggère un rôle des IgE dans l'initiation de la réponse immunitaire spécifique. Ces données permettent de supposer que l'action des IgE fait partie des mécanismes de défense antiparasitaire avec la participation des basophiles et mastocytes dont l'activation favorise l'élimination des parasites. Ceci explique la fréquence plus importante des manifestations allergiques parmi les sujets porteurs de parasites mais aussi leur persistance dans le développement ontogénétique. En conséquence, la survenue inhabituelle de réactions allergiques doit aussi conduire à suspecter une présence parasitaire et inciter à élargir le

bilan dans ce sens. La présence d'une élévation des IgE totales peut conforter cette hypothèse mais ne représente pas en soi un critère diagnostique et doit être complétée par d'autres explorations, notamment le dosage des éosinophiles et la recherche de parasites [28–30].

5.1.2. Infections virales

La responsabilité des infections virales dans la survenue des allergies respiratoires et surtout de l'asthme allergique est reconnue. Une augmentation des IgE dans un contexte d'infection virale respiratoire peut laisser présager l'installation d'allergies respiratoires ou d'une atopie. Néanmoins, en raison d'une faible spécificité et sensibilité des IgE pour le diagnostic d'allergie, leur dosage présente dans ce cadre un intérêt limité à l'adaptation des traitements par omalizumab en cas d'asthme allergique sévère [1,28,32].

Sur le plan physiopathologique, les infections virales engendrent le plus souvent une réponse de type Th1 avec synthèse d'interféron gamma et d'IL12, permettant l'élimination du virus avec guérison. Cependant, chez certains sujets une réponse Th2 avec présence d'IL4 et synthèse d'IgE peut être observée, qui elle-même participe ensuite à l'inhibition de la réponse Th1 par l'activation du FcεRI des cellules présentatrices d'antigène en réponse à certains virus. Ce type de réaction serait à l'origine d'un retard de l'élimination du virus avec persistance de la stimulation Th2 et de la synthèse d'IgE favorisant la survenue dans ce contexte d'allergies respiratoires. Il est supposé également que par le biais de ce mécanisme, le traitement par omalizumab puisse participer à une restauration de la réponse Th1 avec une diminution des crises d'asthme pendant la saison des viroses respiratoires [1,32].

L'élévation des IgE dans un contexte d'infection virale respiratoire peut laisser présager de l'installation d'une allergie ou d'une atopie sans qu'un seuil discriminant puisse être défini [5–7].

Un cas particulier est représenté par l'infection par le VIH avec l'apparition d'une perturbation de l'équilibre Th1/Th2 due à la diminution des lymphocytes CD4 qui seraient à l'origine d'une élévation des IgE totales avec également une plus grande fréquence des réactions allergiques [28].

5.1.3. Autres infections

L'élévation des IgE a été rapportée dans d'autres infections notamment aspergillaires mais leur présence est significative uniquement dans l'ABPA avec dans ce cas une élévation des IgE qui est due à un mécanisme allergique [9,10].

5.2. Maladies auto-immunes

L'augmentation des IgE totales a également été signalée dans des maladies auto-immunes comme le lupus ou la granulomatose éosinophilique avec polyangéite et un rôle des IgE a été évoqué dans la sclérodermie.

L'élévation des IgE totales a été décrite chez des patients lupiques mais cette élévation est aussi influencée par la présence concomitante d'antécédents d'asthme allergique, rhume de foins, eczéma atopique ou urticaire allergique. Dans une étude sur 228 patients lupiques comparés à 293 témoins, la valeur moyenne des IgE totales était de 238 kUI/L chez les premiers, significativement plus élevée par rapport à 121 kUI/L chez les témoins. En revanche, l'ajustement des résultats sur les caractéristiques démographiques de la population et la présence de manifestations allergiques fait disparaître cette différence. L'élévation des IgE totales chez les patients lupiques n'est par ailleurs pas associée à la prévalence des anticorps spécifiques ni à la survenue des manifestations du lupus. Il apparaît à la lumière de ces résultats que dans cette étude les patients lupiques présentent plus d'antécédents de type allergique que les témoins ce qui explique les différences pour les niveaux des IgE totales avant ajustement [33].

Dans la granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg et Strauss) un rapport a été évoqué entre la survenue d'une manifestation d'allergie, surtout d'asthme allergique dans les antécédents et l'apparition de la maladie. Les différents tests d'hypersensibilité aux allergènes courants ne montrent en revanche pas un terrain allergique particulier chez ces patients par rapport à une population témoin. Les IgE totales peuvent être élevées chez 75 % des patients mais ne sont pas spécifiques de la maladie et leur taux est bas chez les patients ayant pris des corticoïdes. Leur suivi a en conséquence peu d'intérêt en comparaison de celui de l'éosinophilie périphérique qui est corrélée aux rémissions et rechutes de la maladie. L'élévation des IgE est probablement la conséquence d'une réaction de type Th2 avec production de cytokines IL4 et IL13 [34,35].

Une commutation de classe avec l'apparition d'IgE au sein des lésions cutanées a été observée chez certains patients porteurs de sclérodermie systémique avec un rôle évoqué dans l'activation des mastocytes à l'origine des phénomènes inflammatoires et secondairement des manifestations de sclérose diffuse [36].

5.3. Tumeurs et hémopathies

Dans les hémopathies, les IgE totales peuvent être augmentées dans certains myélomes à IgE et lymphomes mais en règle générale il existe une diminution parallèle à la déplétion lymphocytaire B associée [37,38]. La greffe de moelle osseuse est souvent accompagnée d'une élévation transitoire des IgE totales, avec un rôle évoqué d'un déséquilibre immunitaire avec réponse Th2 > Th1. Une élévation prolongée peut faire suspecter un transfert d'atopie [39].

5.4. Autres causes d'élévation des IgE

Les concentrations d'IgE totales sont également plus élevées chez les fumeurs [5] ainsi qu'en association avec l'alcoolisme chronique [40]. Le syndrome néphrotique idiopathique peut aussi être accompagné d'une élévation des IgE totales avec l'hypothèse d'une participation de l'IL13 [41].

6. Discussion

Les IgE peuvent être élevées dans un grand nombre de pathologies, allant des allergies à l'asthme bronchique, aux infections parasitaires et virales et à des maladies génétiques rares avec immunodéficience comme le syndrome de Job-Buckley. Dans toutes ces situations, leur élévation semble être liée à un déséquilibre Th2 > Th1 avec élévation des cytokines IL4 et IL13 conduisant à une commutation de classe en faveur des IgE. La question fondamentale pour le clinicien reste l'intérêt diagnostique et thérapeutique du dosage des IgE totales.

Les IgE ont un rôle déterminant dans l'apparition des réactions allergiques. Compte-tenu de la gravité de ces manifestations, des questions peuvent se poser sur le bénéfice de leur persistance dans l'évolution des espèces. Plusieurs arguments laissent penser que les IgE jouent un rôle dans la défense antiparasitaire : leur augmentation au contact des parasites, la présence des récepteurs FcεRI de forte affinité pour les IgE sur les cellules présentatrices d'antigène et les monocytes macrophages, le rôle protecteur des manifestations allergiques évoqué dans certaines parasitoses.

Le dosage des IgE totales dans les allergies ne représente en revanche qu'un intérêt relatif pour le diagnostic et le suivi en raison d'un rapport spécificité/sensibilité peu satisfaisant. Il apparaît à la lumière des études disponibles que leur dosage n'est pas utile d'un point de vue diagnostique. Elles peuvent avoir cependant une valeur pronostique pour la survenue ultérieure d'une allergie, surtout dans une population pédiatrique symptomatique, en raison d'une certaine spécificité. Leur taux sanguin est en revanche intéressant dans des situations précises : le suivi sous traitement de

l'aspergillose pulmonaire allergique et l'adaptation des doses de l'omalizumab dans l'asthme allergique.

La découverte d'un taux élevé d'IgE sur fond de dermatite eczématiforme et d'infections à répétition dans ou depuis l'enfance peut suggérer la présence d'un SHIE. Dans la cohorte française de SHIE dominant [21], l'âge moyen de diagnostic est de 6,8 ans avec des extrêmes entre 0 et 30 ans et un âge moyen de 21 ans au moment de l'étude. La maladie est donc plus souvent diagnostiquée pendant l'enfance mais des cas ont été détectés seulement à l'âge adulte et la survie peut également atteindre cette tranche d'âge avec, dans cet étude, la présence d'un patient âgé de 46 ans.

Dans un contexte clinique évocateur d'une possible contamination parasitaire, l'élévation des IgE surtout si elle est associée à des manifestations allergiques peut en revanche faire suspecter une parasitose et conduire réaliser un bilan dans ce sens. L'augmentation des IgE totales dans une infection virale des voies aériennes peut faire suspecter l'installation ultérieure d'une allergie respiratoire ou la présence d'une atopie. Il n'existe cependant pas de niveau discriminant et seulement le suivi ultérieur peut apporter une confirmation dans ce sens. Dans d'autres infections cette élévation est inconstante et ne représente pas un critère diagnostique ni de suivi thérapeutique.

Dans d'autres circonstances, pathologies tumorales, auto-immunes, syndrome néphrotique l'élévation des IgE n'a pas de signification particulière et leur élévation doit faire rechercher d'autres causes mentionnées : un terrain atopique, une infection concomitante, une colonisation aspergillaire à l'origine d'une ABPA. Une élévation persistante des IgE post-greffe peut faire suspecter un transfert d'atopie.

Les problèmes liés à l'interprétation des IgE totales sont illustrées par la difficulté du choix d'un seuil discriminant de la limite normale. Les études réalisées sur des populations indemnes et celles prédisposées aux allergies montrent une superposition importante des plages des valeurs mesurées qui rend impossible le choix d'une limite satisfaisante à la fois en termes de sensibilité et de spécificité. Plusieurs explications peuvent être évoquées, notamment l'influence d'autres causes d'élévation des IgE liées aux habitudes de vie comme la consommation d'alcool ou le tabac ou alors l'existence d'une prédisposition à l'allergie qui peut mettre un certain temps avant de se manifester [5].

7. Conclusion

Il résulte qu'à des rares exceptions, le dosage des IgE totales ne présente actuellement que peu d'intérêt dans la pratique clinique courante. L'étude de leur mécanisme d'action permet cependant de mieux comprendre le rôle de l'équilibre Th2/Th1 dans la réponse immunitaire et peut ouvrir la voie pour des nouvelles approches thérapeutiques dans les pathologies allergiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Oettgen HC. Fifty years later: emerging functions of IgE antibodies in host defense, immune regulation, and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1631–45.
- [2] Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S73–80.
- [3] Daëron M. IgE et IgG, basophiles et neutrophiles : l'arbre et la forêt. *Rev Fr Allergol* 2012;52:218–22.
- [4] Dullaers M, De Bruyne R, Ramadani F, Gould HJ, Gevaert P, Lambrecht BN. The who, where, and when of IgE in allergic airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:635–45.

- [5] Carosso A, Bugiani M, Migliore E, Antò JM, DeMarco R. Reference values of total serum IgE and their significance in the diagnosis of allergy in young European adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:230–8.
- [6] Peat JK, Toelle BG, Dermand J, van den Berg R, Britton WJ, Woolcock AJ. Serum IgE levels, atopy, and asthma in young adults: results from a longitudinal cohort study. *Allergy* 1996;51:804–10.
- [7] Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:305–13.
- [8] Carlsson M, Thorell L, Sjölander A, Larsson-Faria S. Variability of total and free IgE levels and IgE receptor expression in allergic subjects in and out of pollen season. *Scand J Immunol* 2015;81:240–8.
- [9] Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* 2009;135:805–26.
- [10] Wark PAB, Hensley MJ, Saltos N, Boyle MJ, Toneguzzi RC, Epid GD, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:952–7.
- [11] Morjaria JB, Proiti M, Polosa R. Stratified medicine in selecting biologics for the treatment of severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:58–63.
- [12] Maurer M, Rosén K, Hsieh H-J, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013;368:924–35.
- [13] Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013–5.
- [14] Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics* 1972;49:59–70.
- [15] Hill HR, Quie PG. Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infections. *Lancet* 1974;1:183–7.
- [16] Yong PFK, Freeman AF, Engelhardt KR, Holland S, Puck JM, Grimbacher B. An update on the hyper-IgE syndromes. *Arthritis Res Ther* 2012;14:228.
- [17] Szczawinska-Poplonyk A, Kyrczyk Z, Pietrucha B, Heropolitanska-Pliszka E, Breborowicz A, Gerreth K. The hyperimmunoglobulin E syndrome – clinical manifestation diversity in primary immune deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:76.
- [18] Freeman AF, Olivier KN. Hyper-IgE Syndromes and the Lung. *Clin Chest Med* 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.04.2016.016>.
- [19] Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome. *Curr Opin Immunol* 2009;21:487–92.
- [20] Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1999;65:735–44.
- [21] Chandraseis MO, Melki I, Natividad A, Puel A, Fieschi C, Yun L, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine (Baltimore)* 2012;91(4), <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e398b91825>.
- [22] Ozcan E, Notarangelo LD, Geha RS. Primary immune deficiencies with aberrant IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1054–62.
- [23] Ochs HD, Thrasher AJ. The Wiscott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:725–38.
- [24] Wildin RS, Smylek-Pearson S, Filipovich AH. Clinical and molecular features of the immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X linked (IPEX) syndrome. *J Med Genet* 2002;39:537–45.
- [25] Omenn G. Familial reticuloendotheliosis with eosinophilia. *N Engl J Med* 1965;273:427–32.
- [26] Markert ML, Alexieff MJ, Li J, Sarzotti M, Ozaki DA, Devlin BH, et al. Complete DiGeorge syndrome: development of rash, lymphadenopathy, and oligoclonal T cells in 5 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:734–41.
- [27] Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawver L, Kleiner G, et al. Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:536–43.
- [28] Garcia G, Humbert M. Infection et réponse à IgE. *Rev Fr Allergol* 1998;38:241–6.
- [29] Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:217–21.
- [30] Watanabe N, Bruschi F, Korenaga M. IgE: a question of protective immunity in *Trichinella spiralis* infection. *Trends parasitol* 2005;21:175–8.
- [31] Mitre E, Nutman TB. IgE memory: persistence of antigen-specific IgE responses years after treatment of human filarial infections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:939–45.
- [32] Hayat Khan S, Park SS, Sirajuddin IA, Grayson MH. Respiratory virus and asthma: the role of immunoglobulin E. *Clin Ther* 2008;30:1017–24.
- [33] Parks CG, Biagini RE, Cooper GS, Gilkeson GS, Dooley MA. Total serum IgE levels in systemic lupus erythematosus and associations with childhood onset allergies. *Lupus* 2010;19:1614–22.
- [34] Mouthon L, Dunogue B, Guillemin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg Strauss syndrome). *J Autoimmun* 2014;48–49:99–103.
- [35] Ramentol-Sintas M, Martínez-Valle F, Solans-Laque R. Churg-Strauss Syndrome: an evolving paradigm. *Autoimmun Rev* 2012;12:235–40.
- [36] Ohtsuka T, Yamazaki S. The involvement of immunoglobulin E isotype switch in scleroderma skin tissue. *J Dermatol Sci* 2005;39:97–104.
- [37] Biggar RJ, Christiansen M, Rostgaard K, Smedby KE, Adami HO, Glimelius B, et al. Immunoglobulin subclass levels in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 2009;124:2616–20.

- [38] Macro M, André I, Comby E, Chèze S, Chapon F, Ballet JJ, et al. IgE multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1999;32:597–603.
- [39] Geha RS, Rappaport JM, Twarog FJ, Parkman R, Rosen FS. Increased serum immunoglobulin E levels following allogeneic bone marrow transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:78–81.
- [40] Vidal C, Armisen M, Domínguez-Santalla MJ, Gude F, Lojo S, González-Quintela A. Influence of alcohol consumption on serum immunoglobulin E levels in atopic and nonatopic adults. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:59–64.
- [41] Maher A-H, Michiko S, Pui YL, Richard JJ, Eduardo HG. Idiopathic nephrotic syndrome and atopy: is there a common link? *Am J Kidney Dis* 2009;54:945–53.