

L'IgE, une molécule cible pour le traitement de l'allergie ?

J.P. DESSAINT, M. LABALETTE

RÉSUMÉ

L'IgE circulante a une concentration suffisamment faible pour que l'administration d'anticorps anti-IgE bien choisis puisse la piéger et bloquer ses interactions avec les récepteurs. Des anticorps anti-IgE ciblés sur le motif d'interaction de l'IgE et du récepteur de type I (FcεRI) sont dépourvus d'effet anaphylactique, puisqu'ils ne peuvent accéder aux IgE engagées dans les récepteurs. Ces anticorps non anaphylactogéniques ont été modifiés pour réduire au minimum les séquences d'IgG murine (anticorps chimère ou anticorps humanisé). Testés en essais pré-cliniques et cliniques, ils réduisent la quantité d'IgE libre disponible pour sensibiliser les cellules cibles et ont un effet inhibiteur sur les réponses allergiques bronchospastiques précoces et retardées. Ils réduisent en outre l'expression des FcεRI par les basophiles sanguins et ainsi le potentiel d'activation par l'IgE spécifique. Les effets à long terme des anticorps anti-IgE sur les manifestations allergiques et la production d'IgE restent à évaluer.

MOTS-CLÉS: IgE. – Anticorps anti-IgE. – Récepteurs de l'IgE. – Allergie.

SUMMARY

IgE, a target molecule for the treatment of allergy? – The concentration of circulating IgE is sufficiently low for administration of carefully selected anti-IgE antibodies to trap IgE and block its interactions with receptors. Anti-IgE antibodies targeted against the interaction motif of IgE and the type I receptor (FcεRI) are devoid of any anaphylactic effects, as they cannot access IgE bound by receptors. These non-anaphylactogenic antibodies have been modified to reduce murine IgG sequences (chimeric antibody or humanized antibody) to a minimum. Tested in preclinical and clinical trials, they reduce the quantity of free IgE available to sensitize target cells and exert an inhibitory effect on immediate and delayed allergic bronchospastic responses. They also reduce (FcεRI) expression by circulating basophils and consequently their activation potential by specific IgE. The long-term effects of anti-IgE antibodies on allergic reactions and IgE production have yet to be evaluated.

KEY-WORDS: IgE. – Anti-IgE antibody. – IgE receptors. – Allergy.

La première étape de la pathogénèse de l'allergie est la production d'anticorps de classe IgE en réponse à un allergène. En se fixant aux récepteurs portés par diverses cellules cibles des lignages myéloïdes, les IgE combinées à l'allergène vont déclencher la décharge des médiateurs spasmogéniques et pro-inflammatoires responsables des manifestations allergiques immédiates

et retardées. Fruits d'une coopération entre les cellules qui présentent l'allergène et les lymphocytes T et B spécifiques de l'allergène, les IgE s'impliquent dans plusieurs boucles de rétrocontrôle [12, 13]. Agir sur les interactions cellulaires des IgE constitue donc une approche thérapeutique potentielle de l'allergie, qui commence à être évaluée chez l'homme.

Service d'Immunologie, Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, Place de Verdun, 59045 LILLE Cedex.

Tirés à part: Pr J.P. Dessaint, adresse ci-dessus.

DESSAINT J.P., LABALETTE M. – L'IgE, une molécule cible pour le traitement de l'allergie? *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (10), 870-877.

SUR QUELLES BASES BIOLOGIQUES PEUT-ON ENVISAGER L'UTILISATION D'ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-IgE À VISÉE THÉRAPEUTIQUE ?

Même si la voie d'exposition ou les manifestations allergiques sont localisées, la diffusion des IgE se fait par la circulation, rendant logique sinon utilisable une approche sur les IgE circulantes.

Malgré leurs effets biologiques spectaculaires, les IgE sont produites en quantités infimes : même dans l'atopie, la concentration des IgE sériques reste de l'ordre du milligramme par litre. De ce fait, il est envisageable d'agir sur les IgE par l'administration d'anticorps anti-IgE. Ciblés sur la partie constante de la molécule, les anticorps anti-IgE pourraient agir quelle que soit la nature de la sensibilisation, c'est-à-dire quelle que soit la spécificité des IgE produites par le patient allergique. Une quantité relativement faible d'anticorps anti-IgE suffirait à capter les IgE circulantes sans faire redouter d'induire une maladie sérique, dans la mesure où le risque de cette réaction néfaste croît avec la quantité de complexes antigène-anticorps (IgE du sujet - anti-IgE injecté) formés.

Avant d'envisager une utilisation thérapeutique, deux conditions doivent être satisfaites. L'une est impérative : sachant que le pontage des IgE fixées aux récepteurs des mastocytes et des basophiles entraîne la décharge des médiateurs de l'allergie, le choix de l'anti-IgE est essentiel afin de sélectionner des anticorps qui ne déclencheront pas d'accident anaphylactique. L'autre condition va déterminer l'efficacité : la pharmacocinétique de l'anti-IgE et sa tolérance immunologique par le receveur doivent être optimisées.

Les IgE se présentent dans l'organisme sous deux formes, circulante ou associée à une cellule. La forme circulante correspond aux anticorps IgE libres ou engagés dans un complexe immun avec leurs allergènes. La forme associée aux cellules comprend deux entités moléculaires différentes. L'une correspond aux IgE venant de la circulation qui se sont combinées par leur portion constante (Fcε) aux récepteurs de type I (FcεRI) ou de type II (FcεRII/CD23) portés par une cellule cible [12]. L'autre correspond aux IgE ancrées dans la membrane d'un lymphocyte Bε (précurseur du plasmocyte à IgE) à qui elles servent de récepteur à l'allergène. Des effets biologiques différents peuvent être escomptés selon que les anticorps anti-IgE sont ciblés sur l'une ou l'autre de ces formes, c'est-à-dire selon la nature des épitopes qu'ils reconnaissent sur la molécule d'IgE.

L'essentiel de la vie d'une molécule d'IgE sécrétée dans l'organisme est extra-vasculaire : les IgE quittent très vite le compartiment vasculaire (durée de demi-vie ~2-3 jours), alors qu'elles subsistent dans le compartiment tissulaire après s'être fixées aux récepteurs de la membrane des cellules cibles. Même dans l'atopie, la disproportion entre la quantité totale de récepteurs et d'IgE circulante fait que la majorité des récepteurs restent inoccupés, et donc prêts à capter les IgE circulantes nouvellement produites.

De nombreuses études chez l'animal et les premiers essais d'administration chez l'homme ont établi que des anti-IgE pouvaient capter les IgE et ainsi les rendre indisponibles pour sensibiliser les cellules effectrices du drame allergique. En outre, les études expérimentales chez l'animal et les études *in vitro* chez l'homme révèlent que des anticorps anti-IgE judicieusement choisis vont inhiber les fonctions des cellules impliquées dans la production des IgE et pourraient ainsi agir à plus long terme.

OBTENIR DES ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI-IgE NON ANAPHYLACTOGÉNIQUES : DISSECTION ÉPITOPIQUE ET FONCTIONNELLE DE L'IgE

La molécule d'IgE est organisée en domaines. Chaque chaîne ε comporte 4 domaines globulaires constants (Cε1 à Cε4) connectés par des peptides de liaison. Les domaines homologues des deux chaînes ε sont appariés. La modélisation moléculaire et la confrontation des effets biologiques d'anticorps monoclonaux anti-IgE, de peptides reproduisant une partie de la séquence des domaines Cε et de molécules d'IgE modifiées par mutagenèse dirigée a permis de définir la topographie fonctionnelle de l'IgE.

Les anticorps ciblés sur les domaines Cε2 ou Cε4 peuvent induire le pontage des IgE combinées aux récepteurs des mastocytes et des basophiles et exposent donc au risque anaphylactique.

Le motif par lequel l'IgE s'engage dans le récepteur FcεRI est localisé sur le troisième domaine constant (Cε3). Si les séquences critiques ne sont pas encore identifiées sans ambiguïté, on sait que le motif d'interaction porte des charges positives et implique une ou plusieurs boucles peptidiques qui forment une crête sur la portion exposée du Cε3 [21, 32]. Même si un anti-IgE reconnaît sur ce domaine Cε3 un épitope qui ne chevauche qu'en partie le motif d'interaction avec le FcεRI,

l'anticorps lié à l'IgE (forme circulante) aura un effet d'obstruction, tandis que sa deuxième valence (deuxième site anticorps) restera disponible pour capter une autre molécule d'IgE circulante.

La molécule d'IgE présente une symétrie selon son grand axe, les deux chaînes ϵ étant identiques, mais l'interaction avec le Fc ϵ RI se fait dans un rapport 1:1, car l'IgE adopte une forme incurvée à la jonction de ses domaines C ϵ 2 et C ϵ 3. Ainsi, seul le motif d'interaction sur la face convexe de la molécule est exposé et accessible pour s'engager dans le récepteur (ou pour que l'anti-IgE ciblé sur ce motif puisse s'y fixer), tandis que le motif symétrique sur la face concave de l'IgE est inaccessible. On peut donc prédire que la taille des complexes IgE-anti-IgE impliquant le motif d'interaction sera limitée pour des raisons d'encombrement moléculaire. Après s'être combinée au Fc ϵ RI, l'IgE conserve son incurvation, mais la molécule pourrait subir un remaniement conformationnel [37]. En tout cas, le motif engagé dans le récepteur est inaccessible, de même que son symétrique dans la concavité de l'IgE, et le pontage des IgE par l'anti-IgE ne peut se réaliser.

La liaison des IgE à leurs cellules cibles est remarquablement forte (affinité de l'IgE pour le Fc ϵ RI $\sim 10^{-10}$ M). Puisque le récepteur et l'anti-IgE seront en compétition pour le même motif d'interaction sur le C ϵ 3, seuls des anticorps de forte affinité pour l'IgE se complexeront rapidement aux IgE circulantes et formeront des complexes IgE-anti-IgE suffisamment stables pour ne pas se dissocier face aux récepteurs libres à la surface des cellules cibles. Pour la même raison, il n'est guère envisageable d'espérer que des anticorps anti-IgE puissent efficacement détacher des IgE déjà combinées aux récepteurs.

Ces prédictions se vérifient. Un anticorps monoclonal (E11 ou E25) ciblé sur le motif d'interaction IgE-Fc ϵ RI forme avec les IgE en solution des complexes de petite taille (2-3 molécules d'IgE et 2-3 molécules d'anti-IgE, soit un encombrement équivalent à celui d'une molécule d'IgM) et très stables [26]. Cet anti-IgE bloque la fixation de l'IgE au récepteur (par masquage du motif) et s'oppose ainsi à la sensibilisation des mastocytes et des basophiles. Vis-à-vis de cellules déjà sensibilisées, l'anticorps est dépourvu d'effet anaphylactogénique [38]. Un autre anticorps monoclonal (BSW17) contre un épitope localisé à proximité immédiate du motif prévient aussi l'interaction IgE-Fc ϵ RI, mais il provoque en outre *in vitro* la dissociation d'IgE déjà combinées au Fc ϵ RI et empêche alors leur réassociation. L'absence d'effet anaphylactogénique du monoclonal BSW17

est attribué à cette action dissociatrice et à un remaniement de la conformation de l'IgE complexée à l'anticorps [35].

OPTIMISER L'EFFET D'UN ANTICORPS MONOCLONAL ANTI-IgE

L'intensité et la durée des effets biologiques *in vivo* d'un anticorps anti-IgE vont dépendre de l'épitope cible et de son accessibilité sur l'IgE, de l'affinité, qui détermine la force du masquage de l'épitope cible, et de la valence de l'anticorps, qui permettra de piéger deux molécules IgE. L'efficacité biologique va également dépendre des propriétés biologiques de la portion constante (Fc) de l'anticorps utilisé.

L'injection à l'homme d'anticorps IgG monoclonaux murins souffre en effet de trois handicaps. L'un est évident, l'induction d'une réponse immunitaire contre cette immunoglobuline étrangère (principalement contre la partie Fc γ) qui, même en l'absence de retentissement symptomatique (maladie sérique), éliminera rapidement l'immunoglobuline par clairance immune. Un autre handicap est la biodisponibilité réduite par catabolisme accéléré: la durée de demi-vie des IgG murines injectées aux primates est très inférieure à celle des IgG humaines. La longue durée de vie des IgG dans la circulation est liée à la présence de leur portion Fc γ , par un mécanisme de recyclage permanent. Les IgG circulantes sont captées par les cellules endothéliales grâce à un récepteur du Fc γ particulier qui prévient leur dégradation dans la cellule et permet de les restituer dans la circulation [16]. De ce fait, l'utilisation de fragments F(ab')₂ peu immunogènes (car débarrassés du Fc γ) n'est pas la solution, car ces fragments sont encore plus rapidement éliminés *in vivo*. Un troisième handicap serait une médiocre mise en œuvre des mécanismes effecteurs anticorps-dépendants, par mauvais recrutement du complément ou des cellules tueuses chez le sujet traité.

L'approche biotechnologique pour minimiser ces risques est d'éliminer au maximum les séquences immunoglobuliniques d'origine murine, en conservant évidemment les séquences de l'anticorps monoclonal murin indispensables à la reconnaissance de l'épitope cible. Deux procédés ont été utilisés. Un anticorps «chimère» (CGP 51901) a été construit en greffant les domaines variables de l'anticorps murin anti-IgE sur les domaines constants de l'IgG1k humaine. Des anticorps «humanisés» sont construits en

réduisant les séquences murines à l'indispensable, c'est-à-dire les séquences hypervariables qui déterminent le site de reconnaissance (paratope) anti-IgE, insérées dans une séquence consensus d'IgG1k humaine, qui contiendra moins de 5 % de séquences d'origine non humaine (E25 et CGP 56901).

Comme la durée de demi-vie des IgE sériques n'est que de quelques jours, des anticorps IgG ainsi modifiés bénéficieront d'une persistance supérieure dans la circulation : l'un des anticorps testés chez l'homme une demi-vie de 10-14 jours, donc assez proche de la demi-vie des IgG1 humaines (21 jours) [8].

LES PREMIERS ESSAIS D'ADMINISTRATION D'ANTICORPS ANTI-IgE NON ANAPHYLACTOGÉNIQUES CHEZ L'HOMME

Après des études préliminaires chez le singe [15], les essais ont été conduits selon divers protocoles sur des sujets sensibilisés. L'anticorps chimère anti-IgE CGP 51901 a été administré en injection intraveineuse unique. Une première injection i.v. de l'anticorps humanisé E25 a été suivie de réinjections hebdomadaires ou bihebdomadaires (i.v. ou sous-cutanées) sur 9 à 12 semaines.

Les premiers essais n'ont pas révélé d'effets indésirables.

La tolérance aux injections est bonne, ce qui peut s'expliquer par la petite taille des complexes IgE-anti-IgE circulants, mesurée chez le singe [15] et chez l'homme, et l'absence de consommation du complément sérique à la suite de l'injection [8]. Dans un seul cas, une urticaire généralisée a conduit à suspendre les injections. Dans un seul cas, on signale une réponse anticorps contre l'anticorps chimère CGP 51901 après une injection unique, mais sans traduction clinique. Aucune réponse n'a pour l'instant été décelée avec les anticorps humanisés administrés de manière répétée.

L'expérience acquise avec les traitements par anticorps monoclonaux montre que le développement de réponses anticorps dirigées contre l'idiotype reste toujours possible [7]. En effet, si le procédé d'« humanisation » de l'anti-IgE réduit considérablement l'exposition du système immunitaire du receveur aux séquences propres à l'immunoglobuline murine (< 5 %), on doit nécessairement conserver les séquences hypervariables de l'anticorps monoclonal murin car elles détermi-

nent la capacité de reconnaissance de l'IgE humaine. Or, ces séquences déterminent aussi (ou contribuent à déterminer) l'idiotype. Si un patient allergique traité de manière répétitive se mettait à produire des anticorps anti-idiotypes, ceux-ci seraient moins à craindre comme inducteurs de réactions d'hypersensibilité symptomatiques que par leur effet neutralisant sur l'immunoglobuline monoclonale. Par masquage du site de reconnaissance de l'IgE humaine, les réponses anti-idiotypiques inhiberaient alors l'effet thérapeutique escompté. Le risque d'immunisation idiotypique n'est pas encore évalué, mais il dépend évidemment de la fréquence des administrations. Or, il ressort des premiers essais chez l'homme qu'une administration répétée de l'anti-IgE sera nécessaire pour obtenir des effets durables sur l'IgE.

Effets sur les taux d'IgE

L'anticorps administré va former des complexes stables (IgE-anti-IgE) circulants. Pour apprécier son effet sur les taux d'IgE sériques, il faut recourir à des techniques de dosage particulières, capables de détecter les IgE non combinées à l'anti-IgE.

Après une injection unique de l'anticorps CGP 51901, le taux d'IgE libre (détecté par un test immunoenzymatique utilisant le même monoclonal comme anticorps de capture) chute de 83-99 % durant les premières 24 heures, puis retourne aux valeurs de départ en 1-4 jours, en fonction de la dose injectée et du taux d'IgE de départ. Le taux d'IgE sériques totales augmente d'un facteur 4 à 11 dans les 6 heures à 30 jours qui suivent, en raison de l'accumulation de complexes IgE-anti-IgE de petite taille. Leur concentration n'excède pas 25 mg/L, ce qui est l'ordre de grandeur des complexes immuns circulants, normalement présents dans le sérum humain. La demi-vie des IgE sériques est très nettement augmentée (10-14 jours) et correspond au temps d'élimination par catabolisme du monoclonal injecté [8]. L'augmentation des IgE totales complexées à l'anti-IgE et l'allongement de leur durée de vie sont retrouvées également après les injections répétées de l'anticorps E25. Une réduction de l'IgE libre (-89 à -99 %) est également obtenue [2, 28], mais l'IgE libre ne devient indétectable sous traitement répété que chez 11 des 181 patients [5].

La durée de la réduction des taux d'IgE libre après l'arrêt de la séquence d'injections reste à évaluer, et sera un facteur déterminant de la praticabilité du traitement. Quelle fréquence d'administration devra-t-on adopter ? Faudra-t-il par

exemple répéter les injections avant et pendant chaque saison pollinique ? Le traitement sera-t-il utilisable dans les allergies perannuelles ?

Effets des anti-IgE sur les cellules cibles

L'histaminolibération par les basophiles sanguins n'est pas modifiée après une seule injection d'anti-IgE, confirmant l'inaptitude de l'anticorps non anaphylactogénique à déplacer efficacement les IgE liées [8]. En effet, ce type d'anti-IgE s'avère capable d'empêcher l'histamino-libération et la contraction bronchique *in vitro* en test de sensibilisation passive s'il est présent lors de l'exposition à l'IgE, mais non s'il est ajouté après celle-ci [33].

Parallèlement à la chute du taux d'IgE libre, la densité d'expression des récepteurs FcεRI sur les basophiles sanguins se réduit considérablement après 3 mois de traitement bihebdomadaire, (15 sujets allergiques, médiane chutant de 220 000 à 8300 par cellule (-96%), durée de demi-vie des récepteurs à la surface cellulaire raccourcie à 3 jours), et la réponse à l'addition d'allergène (*Dermatophagoides farinae*) chute de 90 % [28]. Ces résultats confirment les corrélations observées entre taux d'IgE et degré d'expression du FcεRI sur les basophiles sanguins [39] et l'effet inducteur de l'IgE *in vivo* sur l'expression des récepteurs mastocytaires chez la souris [25]. L'action inductrice pourrait passer par un relais IL-4 : l'IgE *via* les FcεRI entraîne la sécrétion par les mastocytes ou les basophiles de cette cytokine, qui induit la synthèse du récepteur [41].

L'effet thérapeutique d'anti-IgE non anaphylactogéniques doit donc être envisagé comme préventif de la sensibilisation, avec deux modalités inhibitrices : directe en empêchant la fixation des IgE aux récepteurs, indirecte en réduisant l'expression des récepteurs.

Effets des anti-IgE sur les réponses allergiques

La positivité des tests cutanés étant due aux IgE spécifiques déjà combinées aux récepteurs mastocytaires, ce n'est qu'en prévenant leur renouvellement (par piégeage des IgE nouvellement synthétisées) que la réponse cutanée pourra s'estomper. Ainsi, une seule administration d'anti-IgE à des patients allergiques ne modifie pas la réponse aux tests cutanés [8], mais la réponse d'anaphylaxie cutanée active régresse dans les modèles animaux après plusieurs injections d'anti-IgE [15, 23].

Deux études cliniques de phase II ont été publiées. Dans la rhinite allergique saisonnière, l'administration bihebdomadaire d'anti-IgE a été

commencée 2 à 4 semaines avant la saison et poursuivie durant la saison. L'efficacité n'est pas significative dans l'essai clinique publié [5], mais un essai non encore publié utilisant des injections bimensuelles a permis d'obtenir une réduction des scores symptomatiques [22]. Dans l'asthme, la réponse bronchoconstrictrice immédiate est réduite de moitié et la dose déclenchante d'allergène en test de provocation est doublée à triplée après 4 à 11 semaines d'administration hebdomadaire d'anti-IgE [2]. La réponse bronchoconstrictrice retardée à l'allergène est également réduite de moitié et la réponse à la méthacholine accrue d'un facteur 1,6. De plus, l'éosinophilie des expectorations chute d'un facteur 11 [14].

Il est évident que de nouveaux essais thérapeutiques portant sur des groupes homogènes de patients allergiques, avec des effectifs et un recul suffisants seront nécessaires pour évaluer les effets précoces et à long terme des anticorps anti-IgE et définir leur place éventuelle dans l'arsenal thérapeutique de l'allergie. Un aspect bénéfique potentiel n'a pas encore été évalué dans les essais cliniques connus : l'effet des anti-IgE sur la production des IgE.

L'ADMINISTRATION D'ANTICORPS ANTI-IgE NON ANAPHYLACTOGÉNIQUES POURRAIT-ELLE AVOIR UN EFFET INHIBITEUR SUR LA PRODUCTION DES IgE ?

L'effet inhibiteur des anti-IgE dans les modèles expérimentaux

Les premières approches *in vivo* ont utilisé des anti-IgE polyclonaux. Administrés dès la naissance, ils vont inhiber durablement (plusieurs mois) la capacité ultérieure de produire des IgE [4]. Cet effet inhibiteur s'exerce également si les anti-IgE sont injectés à un animal adulte [3]. L'avènement des anticorps monoclonaux a permis de reprendre ces expériences. Une seule injection d'un anticorps monoclonal anti-IgE contemporain de l'immunisation primaire a permis d'abaisser de 90 % le taux des IgE sériques, de prévenir la réponse IgE spécifique malgré une immunisation répétée et de réduire de plus de 90 % le nombre de lymphocytes Bε [18]. Cet effet préventif se complète d'un effet curatif, puisque l'injection de l'anticorps monoclonal lors d'un rappel avec l'allergène prévient l'augmentation des IgE sériques et la réponse anaphylactique tissulaire, y compris l'afflux des éosinophiles [9, 19, 23, 27].

Mécanisme d'inhibition des anticorps anti-IgE (anti-Cε3) sur les lymphocytes Bε

Le domaine Cε3 qui porte le motif de liaison au FcεRI est présent sur l'IgE de membrane des lymphocytes Bε. Les anticorps monoclonaux non anaphylactogéniques ciblés sur ce motif ou à sa proximité ont la capacité intéressante d'inhiber la production d'IgE dans les modèles expérimentaux murins et dans les tests fonctionnels *in vitro* chez l'homme [6, 38, 40]. Un autre monoclonal reconnaît spécifiquement un épitope propre à l'IgE de membrane et exerce un effet inhibiteur sur les lymphocytes Bε; cet épitope particulier étant absent de l'IgE sécrétée, l'anticorps n'agit pas sur les IgE circulantes ou fixées aux récepteurs des mastocytes/basophiles [11].

Le mécanisme par lequel ces anticorps anti-IgE inhibent l'activation des lymphocytes Bε reste mal connu. Une liaison bivalente de l'anti-IgE s'avère nécessaire [40]. Par le pontage des IgE de membrane, l'effet de l'anti-IgE bivalent pourrait théoriquement être activateur ou inhibiteur. Ceci va dépendre du degré d'agrégation des IgE par pontage et de la nature des autres signaux reçus par la cellule Bε. L'engagement concomitant ou non de son récepteur CD40 grâce à un lymphocyte T activé voisin et la présence ou l'absence d'interleukines auront un rôle décisif. Si l'anticorps anti-IgE insère en outre sa partie constante dans le récepteur FcγRIIb du lymphocyte Bε, un signal inhibiteur sera délivré par l'entremise de phosphatases couplées au FcγRIIb [10]. Que ce soit par pontage des IgE en l'absence de signaux de sauvetage ou par l'entremise du FcγRIIb, les lymphocytes Bε recouverts d'anti-IgE pourraient périr par apoptose [1].

L'élimination des lymphocytes Bε recouverts d'anti-IgE pourrait aussi être provoquée par des mécanismes effecteurs anticorps-dépendants comme la lyse par l'entremise du complément ou des cellules tueuses. Le faible degré d'agrégation IgE - anti-IgE induit par l'administration d'anticorps anti-IgE n'est toutefois guère favorable à l'initiation d'une cytolyse après fixation du complément.

Le motif d'interaction de l'IgE au FcεRI se superpose partiellement au motif de liaison au récepteur de type II. Les anti-IgE non anaphylactogéniques préviennent aussi la combinaison des IgE au FcεRII/CD23 [30]. Sachant que le FcεRII/CD23 des lymphocytes B participe à la régulation de la production des IgE, cet effet inhibiteur pourrait contribuer à l'inhibition de la réponse lymphocytaire B productrice d'IgE, d'autant que dans le

modèle expérimental murin l'injection d'anticorps monoclonal anti-IgE réduit l'expression du CD23 [18]. Cet effet s'explique car le récepteur de type II est inductible par l'IgE [24].

Effets régulateurs indirects des anti-IgE sur la réponse IgE

L'injection préalable d'anti-IgE inhibe la production d'IL-4 et d'IL-5 par les lymphocytes T (récupérés par lavage bronchoalvéolaire après exposition à l'allergène) chez la souris [9]. En bloquant la fixation des IgE aux récepteurs (FcεRI ou FcεRII), les anti-IgE pourraient agir à deux niveaux sur la réponse lymphocytaire T indispensable à la réponse IgE. D'une part, les anti-IgE vont s'opposer à la présentation de l'allergène aux lymphocytes T facilitée par l'entremise des anticorps IgE. En effet, la capture de l'allergène par les anticorps IgE amplifie la capacité de présentation des cellules dendritiques et des monocytes/macrophages (grâce aux FcεRI) ou des lymphocytes B (grâce aux FcεRII/CD23). L'inhibition ou l'élimination des lymphocytes Bε réduirait aussi leur fonction de présentation spécifique de l'allergène capté par leurs IgE de membrane [13]. D'autre part, en prévenant l'activation des mastocytes, les anti-IgE vont inhiber la sécrétion d'IL-4 par ces cellules. Dans la mesure où le meilleur facteur d'initiation du biais Th2 est l'exposition à l'IL-4, la polarisation Th2 favorable à la commutation isotypique vers la classe IgE (et la maturation des éosinophiles) pourrait s'en trouver réduite.

La commutation isotypique vers la classe IgE est soumise à un contrôle particulier centré sur la production d'IL-4 et se traduit dans le lymphocyte B par la perte des gènes codant pour les autres classes d'immunoglobulines (sauf le gène Cα2) [12], si bien que les retombées de l'administration d'anti-IgE sur la production des autres classes d'anticorps devraient être inexistantes: c'est ce qu'indiquent les résultats expérimentaux.

DES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES SUR LA MOLÉCULE D'IgE, MAIS AVEC D'AUTRES LIGANDS ?

S'il est trop tôt pour conclure sur l'apport thérapeutique des anti-IgE non anaphylactogéniques dans l'allergie, on peut pressentir que la validation d'un effet bénéfique, fut-ce dans des indications très précises, amènera à essayer de renforcer l'effet des anti-IgE par l'optimisation des modalités d'administration. Si l'effet des anti-IgE passe

par une action directe sur les cellules B ϵ , un moyen de renforcer cette action pourrait être de transformer l'anti-IgE en immunotoxine [27]. L'effet bloquant des IgE sur la sensibilisation des cellules cibles devra être confronté à d'autres produits biotechnologiques susceptibles d'agir de manière analogue. L'emploi de peptides calquant le motif d'interaction pour bloquer la fixation de l'IgE au Fc ϵ R1 [29] pourrait se voir compromis par la difficulté d'obtenir et de maintenir *in vivo* des concentrations suffisantes pour que la compétition s'effectue efficacement. Fondé sur le caractère électropositif du motif d'interaction, l'emploi d'oligonucléotides électronégatifs pour masquer ce motif s'est avéré capable d'empêcher

l'interaction de l'IgE et du Fc ϵ R1 [42], mais la stabilité de ces oligonucléotides dans la circulation doit être évaluée. Les IgE circulantes pourraient être piégées par un autre ligand, une forme soluble de la chaîne α du Fc ϵ R1, éventuellement sous forme d'une chimère avec une portion d'IgG [17, 31, 36, 43]. On peut craindre que ce produit n'induisse la production d'autoanticorps anti-récepteurs indésirables. S'appuyant sur l'analyse de la spécificité et des fonctions inhibitrices de certains autoanticorps anti-IgE, le recours à l'immunisation délibérée du patient contre l'IgE ou des peptides mimant les séquences critiques de l'IgE (mimotopes) [20, 34] pourrait même être envisagé...

RÉFÉRENCES

- Ashman R.F., Peckham D., Stunz L.L. – Fc receptor off-signal in the B cell involves apoptosis. *J. Immunol.*, 1996, 157, 5-11.
- Boulet L.P., Chapman K.R., Cote J., Kalra S., Swystun V.A., Laviolette M., Cleland L.D., Deschesnes F., Su J.Q., Devault A., Fick R.B. Jr, Cockcroft D.W. – Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1835-1840.
- Bozelka B.E., Mccants M.L., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. – Effects of anti- ϵ on total and specific IgE levels in adult mice. *Int. Archs Allergy Appl. Immunol.*, 1985, 78, 51-56.
- Bozelka B.E., Mccants M.L., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. – IgE isotype suppression in anti- ϵ treated mice. *Immunology*, 1982, 46, 527-532.
- Casale T.B., Bernstein I.L., Busse W.W., Laforce C.F., Tinkelman D.G., Stoltz R.R., Dockhorn R.J., Reimann J., Su J.Q., Fick R.B. Jr, Adelman D.C. – Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, 110-121.
- Chang T.W., Davis F.M., Sun C.R.Y., Macglashan D.W. Jr, Hamilton R.G. – Monoclonal antibodies specific for human IgE-producing B cells : a potential therapeutic for IgE-mediated allergic diseases. *Biotechnology*, 1990, 8, 122-126.
- Chatenoud L., Baudrihay M.F., Chkoff N., Kreis H., Goldstein G., Bach J.F. – Restriction of the human *in vivo* immune response against the murine monoclonal antibody OKT3. *J. Immunol.*, 1986, 137, 830-838.
- Corne J., Djukanovic R., Thomas L., Warner J., Botta L., Grandordy B., Gygas D., Heusser C., Patalano F., Richardson W., Kilchherr E., Staehelin T., Davis F., Gordon W., Sun L., Liou R., Wang G., Chang Tw., Holgate S. – The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety and pharmacokinetics. *J. Clin. Invest.*, 1997, 99, 879-887.
- Coyle A.J., Wagner K., Bertrand C., Tsuyuki S., Bews J., Heusser C. – Central role of immunoglobulin (Ig) E in the induction of lung eosinophil infiltration and T helper 2 cell cytokine production: inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. *J. Exp. Med.*, 1996, 183, 1303-1310.
- Daéron M. – Fc receptor biology. *Ann. Rev. Immunol.*, 1997, 15, 203-234.
- Davis F.M., Gossett L.A., Chang T.W. – An epitope of membrane-bound but not secreted IgE : implications in isotype-specific regulation. *Biotechnology*, 1991, 9, 53-56.
- Dessaint J.P., Labalette M. – Structure et régulation de la production des anticorps IgE. *Médecine Thérapeutique*, 1996, 6, 425-431.
- Dessaint J.P., Labalette M. – Cellules dendritiques et synthèse de l'IgE. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37, 261-268.
- Fahy J.V., Fleming H.E., Wong H.H., Liu J.T., Su J.Q., Reimann J., Fick R. B Jr, Boushey H.A. – The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1997, 155, 1828-1834.
- Fox J.A., Hotaling T.E., Struble C., Ruppel J., Bates D.J., Schoenhoff M.B. – Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 279, 1000-1008.
- Ghetie V., Ward S.E. – FcRn : the MHC class I-related receptor that is more than an IgG transporter. *Immunol. Today*, 1997, 18, 592-598.
- Haak-Frendscho M., Ridgway J., Shields R., Robbins K., Gorman C., Jardieu P. – Human IgE receptor α -chain IgG chimera blocks passive cutaneous anaphylaxis reaction *in vivo*. *J. Immunol.*, 1993, 151, 351-358.
- Haak-Frendscho M., Robbins K., Lyon R., Shields R., Hooley J., Schoenhoff M., Jardieu P. – Administration of an anti-IgE antibody inhibits CD23 expression and IgE production *in vivo*. *Immunology*, 1994, 82, 306-313.
- Haak-Frendscho M., Saban R., Shields R.L., Jardieu P.M. – Anti-immunoglobulin E antibody treatment blocks histamine release and tissue contraction in sensitized mice. *Immunology*, 1998, 94, 115-121.
- Hellman L. – Is vaccination against IgE possible ? *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1996, 409, 337-342.
- Helm B.A., Sayers I., Higginbottom A., Cantarelli Machado D., Ling Y., Ahmad K., Padlan E.A., Wilson A.P.M. – Identification of the high affinity receptor binding region in human immunoglobulin E. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 7494-7500.
- Heusser C., Jardieu P. – Therapeutic potential of anti-IgE antibodies. *Curr. Opinion Immunol.*, 1997, 9, 805-814.
- Heusser C.H., Wagner K., Bews J.P., Coyle A., Bertrand C., Einsle K., Kips J., Eum S.Y., Lefort J., Vargaftig B.B. – Demonstration of the therapeutic potential of non-anaphylactogenic anti-IgE antibodies in murine models of skin reaction, lung function and inflammation. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1997, 113, 231-235.
- Kisselgof A.B., Oettgen H.C. – The expression of murine B cell CD23, *in vivo*, is regulated by its ligand, IgE. *Int. Immunol.*, 10, 1377-1384.
- Lantz C.S., Yamaguchi M., Oettgen H.C., Katona I.M., Miyajima I., Kinet J.P., Galli S.J. – IgE regulates mouse basophil Fc ϵ R1 expression *in vivo*. *J. Immunol.*, 1997, 158, 2517-2521.
- Liu J., Lester P., Builder S., Shire S.J. – Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry*, 1995, 34, 10474-10482.

27. Lustgarten J., Waks T., Eshhar Z. – Prolonged inhibition of IgE production in mice following treatment with an IgE-specific immunotoxin. *Mol. Immunol.*, 1996, 33, 245-251.
28. MacGlashan D. W. Jr., Bochner B. S., Adelman D. C., Jardieu P. M., Togias A., McKenzie-White J., Sterbinsky S.A., Hamilton R.G., Lichtenstein L.M. – Down-regulation of FcεR1 expression on human basophils during *in vivo* treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J. Immunol.*, 1997, 158, 1438-1445.
29. McDonnell J.M., Beavil A.J., Mackay G.A., Jameson B.A., Korngold R., Gould H. J., Sutton B.J. – Structure based design and characterization of peptides that inhibit IgE binding to its high-affinity receptor. *Nature Struct. Biol.*, 1996, 3, 419-426.
30. Miescher S., Vogel M., Stampfli M.R., Wasserbauer E., Kricek F., Vorbürger S., Stadler B.M. – Domain-specific anti-IgE antibodies interfere with IgE binding to FcεR1. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1994, 105, 75-82.
31. Naito K., Hiramata M., Okumura K., Ra C. – Soluble form of the human high-affinity receptor for IgE inhibits recurrent allergic reaction in a novel mouse model of type I allergy. *Eur. J. Immunol.*, 1995, 25, 1631-1637.
32. Presta L., Shields R., O'Connell L., Lahr S., Porter S., Gorman C., Jardieu P. – The binding site on human immunoglobulin E for its high affinity receptor. *Am. Soc. Biochem. Mol. Biol.*, 1994, 269, 26368-26373.
33. Rabe K.F., Watson N., Dent G., Morton B.E., Wagner K., Magnussen H., Heusser C.H. – Inhibition of human airway sensitization by a novel monoclonal anti-IgE antibody, 17-9. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1998, 157, 1429-1435.
34. Rudolf M.P., Furukawa K., Miescher S., Vogel M., Kricek F., Stadler B.M. – Effect of anti-IgE antibodies on FcεR1-bound IgE. *J. Immunol.*, 1996, 157, 5646-5652.
35. Rudolf M.P., Vogel M., Kricek F., Ruf C., Zürcher A.W., Reuschel R., Auer M., Miescher S., Stadler B.M. – Epitope-specific antibody response to IgE by mimotope immunization. *J. Immunol.*, 1998, 160, 3315-3321.
36. Saban R., Haak-Frendscho M., Zine M., Ridgway J., Gorman C., Presta L.G., Bjorling D., Saban M., Jardieu P. – Human FcεR1-IgG and humanized anti-IgE monoclonal antibody MaE11 block passive sensitization of human and rhesus monkey lung. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 94, 836-843.
37. Sechi S., Roller P.P., Willette-Brown J., Kinet J.P. – A conformational rearrangement upon binding of IgE to its high affinity receptor. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271, 19256-19263.
38. Shields R.L., Whether W.R., Zioncheck K., O'Connell L., Fendly B., Presta L.G., Thomas D., Saban R., Jardieu P.M. – Inhibition of allergic reactions with antibodies to IgE. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1995, 107, 308-312.
39. Sihra B.S., Kon O.M., Grant J.A., Kay A.B. – Expression of high-affinity IgE receptors (FcεR1) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 699-706.
40. Stampfli M.R., Miescher S., Aebischer I., Zürcher A.W., Stadler B.M. – Inhibition of human IgE synthesis by anti-IgE antibodies requires divalent recognition. *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 2161-2167.
41. Toru H., Ra C., Nonoyama S., Suzuki K., Yata J., Nakahata T. – Induction of the high-affinity IgE receptor (FcεR1) on human mast cells by IL-4. *Int. Immunol.*, 1996, 8, 1367-1373.
42. Wiegand T.W., Williams P.B., Dreskin S.C., Jouvin M.H., Kinet J.P., Tasset D. – High-affinity oligonucleotide ligands to human IgE inhibit binding to Fcε receptor 1. *J. Immunol.*, 1996, 157, 221-230.
43. Yanagihara Y., Kajiwara K., Ikiazawa K., Toshio T., Okumura K., Ra C. – Recombinant soluble form of the human high-affinity immunoglobulin E (IgE) receptor inhibits IgE production through its specific binding to IgE-bearing B cells. *J. Clin. Invest.* 1994, 94, 2162-2165.



LA SEMAINE DES HÔPITAUX

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS 1999

(bi-mensuel)

	France	Étranger
— Individuel	525 F	840 FF
— Collectivités et Institutions	1 940 F	2 490 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque : 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account :

Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque : 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.

Vous pouvez également vous abonner par Internet : www.expansionscientifique.com