



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

IgE et IgG, basophiles et neutrophiles : l'arbre et la forêt

IgE and IgG, basophils and neutrophils: The tree and the forest

M. Daéron*

Inserm, unité 760, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France

Résumé

Classiquement, l'allergie dépend principalement des IgE et des récepteurs de forte affinité pour les IgE exprimés par les mastocytes et les basophiles. Des IgG anti-allergène sont néanmoins produits et en beaucoup plus grande quantité que les IgE. Nous avons démontré dans un modèle murin que l'anaphylaxie active dépend principalement des IgG, de récepteurs activateurs pour les IgG et des neutrophiles. Inversement, les récepteurs pour les IgG exprimés par les basophiles murins et humains exercent un effet dominant négatif sur les signaux positifs délivrés par les IgG ou par les IgE. Les IgG peuvent donc exercer des effets antagonistes dans l'allergie selon les cellules impliquées. Il devient nécessaire de prendre en compte des anticorps 10^5 – 10^6 fois plus abondants que les IgE et des cellules sanguines 100 fois plus nombreuses que les basophiles comme des acteurs majeurs de l'allergie.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; IgG ; RFc ; Neutrophiles ; Cellules myéloïdes

Abstract

Classically, allergy depends principally on IgE antibodies and on high-affinity IgE receptors expressed on mast cells and basophils. IgG anti-allergen antibodies are however produced in much greater amounts than IgE antibodies. Using a mouse model of active anaphylaxis, we have demonstrated that systemic shock depends primarily on IgG antibodies, on activation of IgG receptors and on neutrophils. On the contrary, IgG receptors expressed on mouse and human basophils (from non-sensitized donors) have a predominantly negative effect over positive signals triggered by IgG or IgE antibodies. IgG antibodies may therefore exert antagonistic effects in allergy, depending on the cell type(s) involved. Antibodies that are 10^5 – 10^6 -fold more abundant than IgE and blood cells that are 100-fold more numerous than basophils must therefore be considered to be major players in allergy.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Anaphylaxis; IgG; IgE; FcRs; Neutrophils; Myeloid cells

1. Introduction

Il y a exactement 110 ans, un article provocateur est publié [1]. Louis Pasteur vient d'apprendre au monde que l'immunité n'est pas seulement la chance qu'ont les survivants d'une épidémie d'être protégés contre la même maladie, mais qu'on peut l'induire délibérément et protéger contre toutes sortes de maladies infectieuses. De privilège, l'immunité est devenue la chose du monde la mieux partagée. Mais durant l'été 1901,

Richet et Portier font une observation troublante. Au lieu de le protéger, l'injection d'une dose infinitésimale de toxine peut induire une hypersensibilité capable de tuer en quelques minutes un chien réexposé à une dose inoffensive de la même toxine. Richet et Portier nomment cette anomalie « anaphylaxie », le contraire de la « prophylaxie » pasteurienne. L'immunité n'est pas nécessairement protectrice, elle peut même tuer.

L'anaphylaxie est rapidement comprise comme un syndrome allergique suraigu généralisé, et des mécanismes uniques sont recherchés pour rendre compte de cette réaction du système immunitaire qui rend malade au lieu de protéger, lorsqu'il réagit à des substances aussi inoffensives que du

* Unité d'allergologie moléculaire et cellulaire, Institut Pasteur, département d'immunologie, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France.

Adresse e-mail : daeron@pasteur.fr.

pollen de graminées, du poil de chat ou même de la nourriture. Ses symptômes peuvent être reproduits par l'administration d'histamine, une substance trouvée d'abord dans l'ergot de seigle puis, plus tard, dans des cellules minoritaires dans le sang et les tissus, les basophiles et mastocytes. Elle est due à des anticorps présents en quantité infinitésimale dans le plasma, et dont le nom, *Erythema-wheal reaction-inducing Immunoglobulin* (IgE, E pour érythème !), dit assez la nature pathogène qu'on leur assigne. Ces anticorps ont une étrange propriété : ils sont cytophiles. Ils se lient en effet avec une affinité exceptionnellement élevée à des récepteurs d'anticorps uniques, les RFcεI, exprimés par les mastocytes et les basophiles, et lorsqu'ils sont agrégés par un allergène plurivalent, ils activent ces cellules qui libèrent leurs médiateurs. La séquence allergène-IgE-RFcεI-histamine devient le paradigme de l'anaphylaxie et de l'hypersensibilité immédiate de Gell et Combs. Le terme *allergie* forgé par Clemens von Pirquet à partir du Grec αλλος εργον (allos ergon) devient progressivement utilisé avec son sens étymologique : l'allergie est une autre réaction.

Au début des années 1950, cependant, Zoltan Ovary décrit l'anaphylaxie cutanée passive (PCA) [2] et utilise la grande sensibilité de cette réaction pour étudier les propriétés des IgG de cobaye, de lapin de rat et de souris. Des récepteurs pour les IgG sont trouvés sur les mastocytes [3] qui dégranulent et libèrent de l'histamine en réponse à des IgG [4], comme ils le font en réponse à des IgE. Lorsque les premières souris KO deviennent disponibles, la démonstration est faite qu'on peut induire un choc anaphylactique actif chez des souris dépourvues d'IgE [5]. Les IgE ne sont pas les seules responsables. Elles ne sont d'ailleurs jamais seules parce que les mécanismes qui les induisent, induisent aussi des IgG. De même, d'autres cellules que les mastocytes et les basophiles participent aux réactions allergiques. Inversement, les mastocytes et les basophiles contribuent à d'autres processus dont certains sont protecteurs [6]. Progressivement, l'idée fait son chemin que ce sont les mêmes effecteurs qui rendent compte de l'allergie et de l'immunité protectrice.

2. Deux systèmes immunitaires

Nous savons maintenant que nous possédons deux systèmes immunitaires. Un système primordial, décrit d'abord chez les insectes, et dont la découverte a été récompensée par le Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2011 [7], assure une « immunité innée », préétablie contre toutes sortes de pathogènes. Un système immunitaire moderne, apparu chez les vertébrés, permet l'établissement « à la carte » d'une « immunité adaptative », contre toutes sortes de molécules, au fur et à mesure des rencontres antigéniques.

Le système immunitaire inné est constitué par un grand nombre de cellules différenciées, essentiellement myéloïdes, aux activités biologiques multiples, et qui possèdent des Toll-like Receptors (TLR) et autres Pattern-Recognition Receptors par lesquels les microorganismes peuvent les activer sans délai. Le système immunitaire adaptatif est constitué par un nombre limité de cellules lymphoïdes possédant des récepteurs pour

l'antigène et qui doivent proliférer et se différencier en cellules effectrices pour pouvoir agir. Mais le nouveau système n'a pas remplacé l'ancien. Celui-ci est en effet nécessaire à celui-là, à deux étapes clé de la réponse adaptative.

3. Pas d'IgE sans IgG

Le système immunitaire inné est nécessaire à la mise en route de la réponse immunitaire adaptative. Le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T (T Cell Receptor [TCR]) reconnaît en effet des fragments d'antigènes sous forme de peptides associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des cellules dendritiques (DC). Ce sont en effet ces cellules du système immunitaire inné qui captent l'antigène là où il pénètre dans l'organisme, le dégradent, l'associent à leurs molécules du CMH, puis migrent dans les ganglions lymphatiques où résident les lymphocytes T naïfs. Pour accomplir cette migration, les DC doivent subir une maturation. Celle-ci est induite par des produits microbiens qui engagent les TLR des DC. C'est la raison pour laquelle, depuis longtemps, on utilise des produits bactériens comme adjuvants.

Lorsqu'ils rencontrent les DC activées, les lymphocytes T qui possèdent un TCR spécifique du complexe peptide-CMH porté par ces cellules prolifèrent et se différencient en cellules auxiliaires, les cellules T helper (Th) des différents types. Ces cellules Th coopèrent avec des lymphocytes B qui, à la suite du réarrangement des gènes variables d'immunoglobulines, possèdent un récepteur (B Cell Receptor [BCR]) spécifique de l'antigène concerné. Ces lymphocytes B s'activent alors, prolifèrent et se différencient en plasmocytes sécréteurs d'anticorps.

En absence d'autre signal, les lymphocytes B activés se différencient en cellules sécrétrices d'IgM. Pour que d'autres classes d'anticorps soient produites, les cellules B doivent subir un second réarrangement génétique au cours duquel le complexe réarrangé de gènes variables, situé à côté du gène codant la chaîne lourde des IgM, est transloqué à proximité d'un gène codant la chaîne lourde d'une autre classe d'anticorps. Ce processus, appelé commutation isotypique, est contrôlé par les cytokines sécrétées par les cellules Th.

Les différentes populations de cellules Th se caractérisent par les cytokines qu'elles sécrètent lorsqu'elles sont activées. Certaines de ces cytokines contrôlent la commutation isotypique. On peut dire grossièrement que les cellules Th1 sécrètent des cytokines qui favorisent la production d'IgG alors que les cellules Th2 sécrètent des cytokines qui favorisent la production d'IgE. Mais la distinction n'est pas aussi tranchée : les cytokines Th2 favorisent aussi la production d'IgG, mais moins. Et puis les cellules Th1, comme les cellules Th2, les cellules Th17 et les autres cellules Th, ne sécrètent pas une, mais un cocktail de cytokines dont les effets s'additionnent, entrent en synergie ou s'opposent. Enfin, les cellules Th1 ne sont jamais produites sans cellules Th2 et vice versa : ce qui caractérise un type de réponse, c'est la prédominance d'un type de cellule Th. Il s'ensuit que des IgE ne sont jamais produites sans IgG. Comme la concentration des IgG est

100 000 à un million de fois plus élevée que celle des IgE, les réponses « les plus Th2 », induites par des adjuvants comme l'alum, induisent toujours beaucoup plus d'IgG spécifiques que d'IgE. Inversement, les réponses « les plus Th1 », induites par de l'adjuvant complet de Freund (chez l'animal) induisent aussi des IgE. Non seulement les IgE ne sont jamais seules, elles sont toujours très minoritaires.

4. Les anticorps ne font (quasiment) rien sans cellules

À eux seuls, les anticorps sont dépourvus d'activité biologique. Leurs portions Fab se fixent aux antigènes mais, à de rares exceptions près, cette liaison n'a pas ou peu de conséquences biologiques. Pour agir sur l'antigène, les anticorps doivent en même temps se coupler par leur portion Fc à des systèmes effecteurs. Ceux-ci sont des molécules comme des composants du complément et, surtout, des cellules qui expriment des récepteurs pour la portion Fc des anticorps (RfC) [8]. En se fixant aux RfC, les anticorps confèrent aux cellules myéloïdes un véritable récepteur d'antigène semblable au BCR. Ils enrôlent les cellules de l'immunité innée dans la réponse adaptative.

Les anticorps se fixent aux RfC avec une affinité variable [9]. Une proportion des récepteurs de forte affinité, qui peuvent fixer des immunoglobulines en absence d'antigène, sont occupés *in vivo*, alors que les RfC de faible affinité qui ne fixent que les complexes immuns sont libres. Les RfC ne délivrent aucun signal lorsqu'un anticorps s'y fixe. Ils le font lorsqu'ils sont agrégés sur la membrane cytoplasmique par des anticorps en présence d'un antigène plurivalent. La même règle s'applique aux RfC de forte affinité et aux RfC de faible affinité. La différence porte sur l'ordre des événements : les anticorps se fixent aux RfC de forte affinité avant que l'antigène agrège l'ensemble, alors que les anticorps se fixent à l'antigène avant de se fixer aux RfC de faible affinité qu'ils agrègent en même temps.

Les RfC peuvent délivrer des signaux d'activation et/ou des signaux d'inhibition. La nature des signaux dépend de motifs moléculaires présents dans les domaines intracytoplasmiques des RfC ou de leurs sous-unités. Il existe deux motifs. Les Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motifs (ITAM) sont constitués de deux motifs YxxL (dans lesquels Y est une tyrosine, L une leucine et x n'importe quel acide aminé), séparés par six à huit acides aminés variables [10]. Les Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motifs (ITIM) sont constitués d'un seul motif YxxL précédé par un acide aminé peu conservé en position Y-2 [11]. La plupart des RfC possèdent des ITAM et sont donc capables d'activer les cellules qui les expriment. Un seul RfC possède un ITIM.

L'agrégation des RfC à ITAM permet à des kinases de phosphoryler les deux tyrosines du motif autour duquel s'organise alors un signalosome dans lequel les signaux positifs sont dominants sur les signaux négatifs. Les RfC à ITIM ne délivrent pas de signaux lorsqu'ils sont agrégés. Ils délivrent des signaux lorsqu'ils sont coagrégés avec des RfC à ITAM par des complexes immuns. Ce sont en effet les mêmes kinases qui phosphorylent les ITAM et les ITIM lorsqu'ils sont

rassemblés dans un même agrégat. L'ITIM phosphorylé recrute alors une phosphatase, rendant ainsi les signaux négatifs dominants sur les signaux positifs [12].

Les RfC induisent ainsi et les contrôlent les réponses cellulaires. La nature de ces réponses ne dépend ni des anticorps ni des RfC mais des cellules. Les activités biologiques des anticorps dépendent en effet du répertoire fonctionnel des cellules engagées et donc de la distribution cellulaire des RfC. Mais les cellules myéloïdes expriment plus d'un RfC, pour plusieurs classes d'anticorps, et le plus souvent, des RfC activateurs et des RfC inhibiteurs. Ainsi, les complexes immuns, qui coengagent ces RfC sur une même cellule, induisent un mélange de signaux positifs et de signaux négatifs dont l'intégration détermine les réponses cellulaires. Un anticorps n'a pas de fonction. Il peut faire tout et le contraire, être à la fois pathogène et protecteur.

5. Les IgG, inducteurs d'allergie

Le choc anaphylactique est une urgence médicale qui peut engager le pronostic vital en quelques minutes. La situation est peu appropriée pour explorer les mécanismes en cause. C'est la raison pour laquelle l'anaphylaxie expérimentale a été très utilisée chez divers animaux de laboratoire. Sensible, rapide, la réaction est d'autant plus facile à mettre en œuvre qu'un animal neuf peut être passivement sensibilisé par une injection d'anticorps, surtout depuis qu'on dispose d'anticorps monoclonaux. Ainsi, des IgE peuvent induire une PCA aussi bien qu'une anaphylaxie passive générale (Passive Systemic Anaphylaxis [PSA]) chez la souris, et les deux réactions nécessitent des RfC ϵ I et des mastocytes. Les deux réactions peuvent également être induites chez la souris par des IgG1 et elles dépendent des RfC γ IIIA. De façon inattendue, la PCA à IgG1, dépend aussi des mastocytes mais pas la PSA.

L'anaphylaxie passive présente beaucoup d'avantages. Elle a un inconvénient majeur. Un animal auquel on injecte un anticorps monoclonal ressemble peu à un animal immunisé, qui a lui-même fabriqué toute une panoplie d'anticorps de classes différentes et dirigé contre plusieurs épitopes d'un même antigène. Or, dans la pratique clinique, le choc anaphylactique est actif. Nous avons donc entrepris une étude des anticorps, des récepteurs et des cellules impliqués dans le choc anaphylactique général (Active Systemic Anaphylaxis [ASA]) chez des souris activement immunisées. Les résultats ont été surprenants.

Grâce à des souris KO qui ne possèdent plus qu'un seul RfC, nous avons découvert que des IgG2 suffisent pour induire un choc dont les neutrophiles, et non les monocytes, les basophiles ou les éosinophiles, sont responsables. Nous avons vérifié que le choc peut être restauré chez des souris dépourvues de tout RfC activateur (et donc totalement résistantes à l'ASA) par une injection de neutrophiles de souris normales ou même de neutrophiles humains, quelques minutes avant l'injection d'antigène [13]. Grâce à des souris déficientes pour les RfC murins, mais transgéniques pour un RfC humain, nous avons identifié les RfC γ IIA, comme les récepteurs responsables non seulement de l'ASA induite par les neutrophiles, mais

également de la PSA induite par les neutrophiles et les monocytes et de la PCA induite par les mastocytes [14]. Il n'est donc plus possible de limiter l'anaphylaxie aux seules réactions induites par les IgE et les mastocytes ou les basophiles, chez la souris, et probablement aussi chez l'homme.

6. Les IgG, protecteurs contre l'allergie

Comme les autres cellules myéloïdes, les basophiles humains expriment plus d'un RFc. Ils coexpriment des RFc activateurs pour les IgE (RFcεI), des RFc activateurs pour les IgG (RFcγIIA) et des RFc inhibiteurs pour les IgG (RFcγIIB). Nous avons trouvé que ces cellules ne répondent pas à une stimulation par des IgG parce qu'elles expriment peu de RFcγIIA (beaucoup moins que les neutrophiles) mais beaucoup de RFcγIIB (beaucoup plus que toutes les autres cellules sanguines). Les RFc inhibiteurs empêchent donc les basophiles, qui « baignent » dans plusieurs g/L d'IgG, d'être activés par ces anticorps. Des résultats similaires ont été obtenus pour les basophiles de souris.

À la différence des RFcγIIA et des RFcγIIB qui ont une faible affinité, les RFcεI ont une forte affinité. Un certain nombre d'entre eux sont occupés par des IgE alors que les RFcγ sont libres sur les basophiles sanguins. Tous ces RFc sont coengagés lorsque surviennent des complexes immuns à IgG. Il est en effet probable que c'est à des complexes immuns à IgG, plus qu'à l'allergène seul, que sont exposés les basophiles. Nous avons démontré que, lorsqu'ils sont ainsi coagréés avec les RFcεI et les RFcγIIA, les RFcγIIB inhibent l'activation des basophiles induite par les IgE. Des résultats similaires ont été obtenus avec des basophiles de souris et, surtout, avec les basophiles humains, chez plus de 80 % des donneurs normaux.

Ainsi, les IgG peuvent contrôler non seulement les réponses des basophiles qu'ils induisent, mais également les réponses induites par les IgE. Cette régulation explique peut-être en partie que 75 % d'entre nous ne sommes pas allergiques alors que nous sommes exposés aux mêmes allergènes que les patients

allergiques. La question est de savoir si cette régulation pourrait être, pour une raison ou pour une autre, déficiente chez les allergiques.

7. Gell & Coombs, 50 ans déjà !

Par « allergie », von Pirquet entendait la modification de la réaction à une substance donnée, induite par un contact préalable avec la même substance. Pour lui l'allergie n'était donc pas autre chose que le résultat d'une immunisation. En 1906, le terme allergie est synonyme d'immunité. Si cet usage du mot a perduré dans certains pays anglo-saxons, une signification contraire s'est vite imposée. *Autre* (allos), dans *allergie* l'oppose à immunité. Et l'allergie, réaction paradoxale, a été exclue de l'immunité, comprise avant tout comme protectrice. Au point qu'en 1911, Noon et Freeman assimilent l'allergène à un pathogène et conçoivent l'immunothérapie comme une vaccination [15].

Nous voyons aujourd'hui que, contrairement à ce que son nom suggère, l'allergie n'est pas « une autre » réaction, mais le résultat d'une réaction immunitaire comme les autres, qu'elle ne dépend pas des seules IgE, mais de l'ensemble des anticorps induits nécessairement en même temps et un million de fois plus abondants, qu'elle n'implique pas uniquement les RFcεI, mais aussi des récepteurs pour les IgG, activateurs et inhibiteurs, qu'elle ne met pas en jeu seulement des mastocytes ou des basophiles, mais aussi les neutrophiles 100 fois plus nombreux dans le sang. L'arbre ne peut plus cacher la forêt (Fig. 1). Le paradigme IgE-RFcεI-mastocytes/basophiles ne suffit plus pour rendre compte de ce qu'on sait de l'allergie. Dans la classification de Gell et Coombs, une réaction d'hypersensibilité immédiate, due aux seules IgE et aux seuls mastocytes et basophiles, avait été étiquetée « de type I », pour la différencier des autres réactions d'hypersensibilité, dues à d'autres anticorps et à d'autres cellules. C'était il y a 50 ans [16]. Nous avons beaucoup appris depuis.

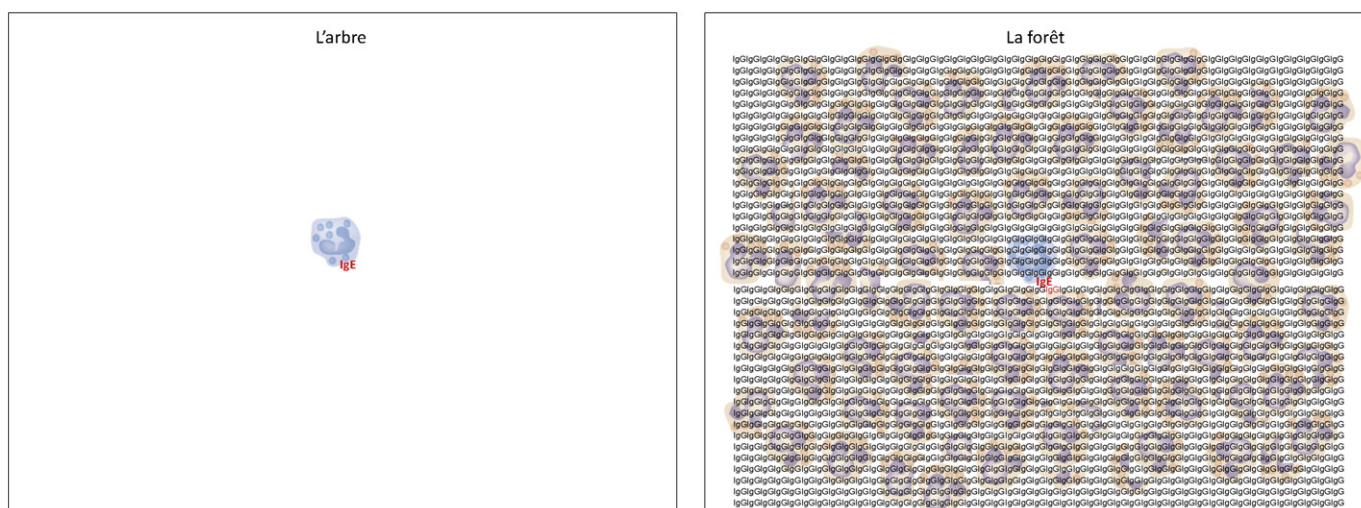


Fig. 1. L'arbre et la forêt. Les IgG, 100 000 à un million de fois plus abondants que les IgE, et les neutrophiles, 100 fois plus abondants que les basophiles dans le sang, sont des acteurs majeurs de l'anaphylaxie générale.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Les travaux de notre laboratoire cités dans cette revue ont été financièrement soutenus par l'Institut Pasteur, l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), l'agence nationale pour la recherche (ANR), la Fondation recherche médicale (FRM), la Société française d'allergologie (SFA) et la compagnie Balsan.

Références

- [1] Richet P, Portier P. De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol (Paris)* 1902;54:170–2.
- [2] Ovary Z. Quantitative studies in passive cutaneous anaphylaxis of the guinea pig. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1952;3:162–74.
- [3] Tigelaar RE, Vaz NM, Ovary Z. Immunoglobulin receptors on mouse mast cells. *J Immunol* 1971;106:661–72.
- [4] Vaz NM, Ovary Z. Passive anaphylaxis in mice with gamma-G antibodies. 3. Release of histamine from mast cells by homologous antibodies. *J Immunol* 1968;100:1014–9.
- [5] Oettgen HC, Martin TR, Wynshaw-Boris A, Deng C, Drazen JM, Leder P. Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature* 1994;370:367–70.
- [6] Abraham SN, St John AL. Mast cell-orchestrated immunity to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2010;10:440–52.
- [7] Hoffmann JA. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/hoffmann-lecture.html. 2012.
- [8] Daeron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997;15:203–34.
- [9] Bruhns P, Iannascoli B, England P, Mancardi DA, Fernandez N, Jorieux S, et al. Specificity and affinity of human Fc gamma receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood* 2009;113:3716–25.
- [10] Reth M. Antigen receptor tail clue. *Nature* 1989;338:383–4.
- [11] Vivier E, Daeron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol Today* 1997;18:286–91.
- [12] Daeron M, Lesourne R. Negative signaling in Fc receptor complexes. *Adv Immunol* 2006;89:39–86.
- [13] Jonsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest* 2011;121:1484–96.
- [14] Jonsson F, Mancardi DA, Zhao W, Kita Y, Iannascoli B, Khun H, et al. Human Fc gamma RIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood* 2011, Prepublished online December 2, 2011; doi:10.1182/blood-2011-07-367334.
- [15] Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;i:1572–3.
- [16] Gell PGH, Coombs RRA. The classification of allergic reactions underlying disease. Oxford, England: Blackwell; 1963.