



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx–xxx

Des « activateurs de contrôle immunitaire » pour traiter les allergies ?

“Immune Checkpoint Activators” to treat allergies?

M. Daëron^{a,b,*,c}

^a Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, 13009 Marseille, France

^b Institut Pasteur, 75015 Paris, France

^c Institut d'histoire et de philosophie des sciences et des techniques, 75006 Paris, France

Reçu le 16 février 2019 ; accepté le 18 février 2019

Résumé

Les « inhibiteurs de contrôle immunitaire » sont en passe de révolutionner la cancérologie. Leurs effets thérapeutiques spectaculaires démontrent l'efficacité des systèmes de contrôle qu'ils inhibent dans les cellules effectrices de l'immunité anti-cancer. Des systèmes similaires contrôlent l'activation des cellules effectrices de l'allergie. Il est donc concevable d'activer ces systèmes de contrôle pour inhiber les réactions allergiques. Des prototypes de molécules bispécifiques ont apporté des preuves de concept soutenant l'idée que des « activateurs de contrôle immunitaire » pourraient être utilisés pour traiter les maladies allergiques. Les mécanismes de régulation mis en jeu par de telles molécules sont en effet parfaitement fonctionnels dans les basophiles des patients allergiques.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Immunothérapie ; Contrôle immunitaire ; RFcγ₁IIB ; Mastocytes ; Basophiles

Abstract

“Immune checkpoint inhibitors” have opened a new era in cancer immunotherapy. The dramatic therapeutic efficacy of such molecules against cancers with poor prognosis demonstrate the efficacy of the regulatory mechanisms that they inhibit. Similar mechanisms control the activation of effector cells involved in allergy. One can therefore propose that stimulating these mechanisms would inhibit allergic reactions. Prototypic bispecific molecules have already been engineered, which provided a proof of concept supporting the idea that “immune checkpoint activators” might be used to treat allergies. The regulatory mechanisms used by such molecules are indeed fully functional in basophils from allergic patients.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Immunotherapy; Immune checkpoints; Fcγ₁IIB; Mast cells; Basophils

1. Les inhibiteurs de contrôle immunitaire

Le 1^{er} octobre 2018, le Prix Nobel de médecine ou physiologie a été attribué à James Allison et Tasuku Honjo « pour leur découverte de traitements du cancer fondés sur l'inhibition de la régulation négative immunitaire »¹. L'idée de traiter

des cancers par immunothérapie n'est pas nouvelle. On essaie de stimuler l'immunité anti-cancer depuis qu'on a reconnu l'existence d'antigènes tumoraux et démontré la capacité de cellules cytotoxiques de détruire les cellules cancéreuses in vitro.

Les effecteurs immunitaires ne réussissent cependant pas toujours à détruire les cellules tumorales avant qu'elles ne s'expriment cliniquement ; et stimuler l'immunité anti-cancer n'est en général pas suffisant pour traiter les cancers qui sont apparus. La raison est que l'activation des cellules immunitaires est étroitement contrôlée, ce qui les empêche, normalement, d'exercer des effets pathogènes. Ce contrôle immunitaire repose

* Correspondance.

Adresse e-mail : marc.daeron@pasteur.fr

¹ « The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 was awarded jointly to James P. Allison and Tasuku Honjo for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation ». <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/summary/>.

<https://doi.org/10.1016/j.reval.2019.02.204>

1877-0320/© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

sur l'expression de récepteurs inhibiteurs qui exercent un effet antagoniste sur les récepteurs activateurs exprimés par les mêmes cellules.

Il est alors possible, comme l'ont montré Honjo et Allison, d'empêcher l'engagement des récepteurs inhibiteurs par des anticorps contre ces récepteurs ou leurs ligands, et de libérer ainsi l'immunité anti-cancer. Connus sous le nom « d'inhibiteurs de contrôle immunitaire » (*immune checkpoint inhibitors* en anglais), ces anticorps thérapeutiques se sont révélés remarquablement efficaces pour traiter des cancers de très mauvais pronostic comme les cancers du poumon ou les mélanomes métastatiques [1]. L'efficacité thérapeutique des inhibiteurs de contrôle immunitaire révèle l'efficacité des mécanismes qui contrôlent l'immunité anti-cancer, sans aucun doute, mais également les autres réactions immunitaires.

2. Comme les cellules effectrices de l'immunité anti-cancer, les cellules effectrices des réactions allergiques expriment des récepteurs inhibiteurs

Les cellules effectrices de l'immunité anti-cancer ne sont en effet pas les seules cellules à exprimer des récepteurs qui inhibent leur activation. Les cellules impliquées dans l'allergie, notamment les cellules myéloïdes dont l'activation rend compte de nombreux symptômes allergiques et, parmi celles-ci les mastocytes, expriment un grand nombre de récepteurs inhibiteurs [2].

La plupart de ces récepteurs inhibiteurs possèdent un ou plusieurs *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motifs* (ITIM). Lorsque les récepteurs inhibiteurs sont co-engagés avec des récepteurs activateurs, leurs ITIM sont phosphorylés et recrutent des phosphatases qui s'opposent aux kinases impliquées dans l'activation cellulaire. Les récepteurs à ITIM exprimés par les mastocytes comprennent les RFcγIIB qui fixent les IgG, des lectines comme Siglec qui fixe l'acide sialique, SIRPα qui fixe CD47, des récepteurs de molécules d'histocompatibilité de classe I comme PIR-B, les ILT/LIR et NKG2A, LAIR-1 qui se fixe au collagène, CD72 qui se fixe à CD5, gp49B1 qui se fixe à des intégrines, CD300/MAIR qui se fixe à des phospholipides, PECAM-1 qui se fixe à elle-même.

D'autres récepteurs inhibiteurs exprimés par les mastocytes ne possèdent pas d'ITIM. Ils utilisent d'autres mécanismes pour inhiber l'activation cellulaire. Ces récepteurs comprennent des récepteurs de cytokine comme le récepteur d'IL-10, le récepteur d'IL-33, le récepteur de TGFβ, les récepteurs d'adénosine A2a et A2b, le récepteur de prostaglandine EP2, le récepteur de CD200, le récepteur de pathogènes TLR-4.

3. Des activateurs de contrôle immunitaire pour inhiber les réactions allergiques ?

S'ils inhibent l'activation des mastocytes, mais également celle des autres cellules myéloïdes qui les expriment et qui contribuent aux réactions allergiques, ces récepteurs sont autant d'outils thérapeutiques potentiels contre les maladies allergiques. Parmi les candidats, sont les RFcγIIB.

Les RFcγIIB fixent les IgG sous forme de complexes immuns. À cause de la prépondérance des IgG — un million de fois plus (des mg/mL) que d'IgE (des ng/mL) dans le plasma —, c'est complexés à des IgG que les allergènes interagissent avec les cellules immunitaires dont ils co-engagent les récepteurs pour les IgE (RFcεI) et les récepteurs pour les IgG. Les RFcεI sont activateurs ; certains récepteurs pour les IgG sont activateurs (les RFcγIIA), d'autres sont inhibiteurs (les RFcγIIB).

L'expression des RFcγIIB par les mastocytes humains a été un moment discutée. Une raison est que les mastocytes tissulaires sont difficiles à obtenir. Or, les mastocytes de la peau, qui ont été les premiers examinés, expriment des RFcγIIA mais pas de RFcγIIB, et ils sont aisément activés par des IgG [3]. Récemment, cependant, des RFcγIIB ont été décrits sur les mastocytes des voies digestives : les mastocytes de la langue, de l'œsophage, du jéjunum, du côlon, et à un moindre degré, de l'estomac. Ces récepteurs sont capables d'inhiber un choc anaphylactique induit pas des IgE chez des souris génétiquement modifiées qui possèdent un système immunitaire adaptatif humain et des mastocytes humains [4]. Ces résultats expliquent que les patients traités par immunothérapie puissent être désensibilisés envers des allergènes alimentaires tout en conservant un titre élevé d'IgE spécifiques, et avoir un test de provocation orale négatif, mais un prick test positif envers le même allergène.

En revanche, dès qu'elle a pu être explorée, l'expression des RFcγIIB par les basophiles humains s'est révélée particulièrement élevée. Les basophiles sont en effet les cellules sanguines qui expriment le plus de RFcγIIB — 3 fois plus de que les lymphocytes B. Ils expriment également des RFcγIIA, mais 10 fois moins que les monocytes. En conséquence, les basophiles humains ne sont jamais activés par des IgG et, lorsqu'un allergène complexé à des IgG co-engage leurs RFcεI (qui portent des IgE spécifiques de cet allergène) et les récepteurs pour les IgG, l'effet inhibiteur des RFcγIIB est dominant [5]. L'activation des basophiles humains par les RFcεI est donc sous le contrôle des RFcγIIB.

L'idée s'impose alors que des « activateurs de contrôle immunitaire » qui co-engageraient les RFcεI et les RFcγIIB exprimés par les mastocytes et les basophiles pourraient être des outils thérapeutiques dans les maladies allergiques. À l'inverse de l'immunothérapie des cancers qui vise à lever le contrôle qui limite l'efficacité des cellules effectrices de l'immunité anti-cancer, l'objectif est en effet de renforcer ce contrôle afin d'inhiber l'activation des cellules effectrices des réactions allergiques. Plusieurs prototypes de molécules bispécifiques ont été construites dans ce but. Ainsi, une molécule constituée de deux fragments monovalents d'anticorps, l'un anti-IgE, l'autre anti-RFcγII [6] et une molécule bispécifique constituée d'*ankyrin repeat proteins* ayant une forte affinité pour les RFcγIIB, d'une part, et pour les IgE, d'autre part [7] ont démontré leur capacité à inhiber l'activation de mastocytes et/ou de basophiles humains induite par un allergène. Ces résultats fournissent une « preuve de concept » soutenant l'idée que des activateurs de contrôle immunitaire pourraient être des médicaments anti-allergies. Des molécules bispécifiques analogues pourraient également être construites, qui co-engageraient les RFcεI non pas avec les RFcγIIB, mais avec un ou plusieurs des nombreux

autres récepteurs inhibiteurs exprimés par les mastocytes et/ou les basophiles.

4. Les mécanismes qui contrôlent l'activation des basophiles normaux sont parfaitement fonctionnels chez les patients allergiques

Pour être valide, cette hypothèse nécessite que le contrôle immunitaire des cellules effectrices de l'allergie soit efficace sur l'activation des mastocytes et des basophiles de patients allergiques, et pas seulement sur celle des cellules de donneurs normaux comme dans les travaux précédents. Une étude récente a donc comparé les basophiles sanguins de donneurs normaux et ceux de quatre groupes de patients venus consulter au cours d'une période de 3 mois (automne-hiver) pour des allergies respiratoires (rhinite et/ou asthme), des antécédents de choc anaphylactique (provoqués par des médicaments ou des aliments), des urticaires chroniques et des dermatites atopiques. Les cellules de ces patients ont été soumises à dix conditions expérimentales permettant une comparaison rigoureuse de leur réponse à une stimulation par des IgE et de l'inhibition de cette réponse par différents mécanismes impliquant différents récepteurs. Les résultats ont été comparables dans les quatre groupes de patients [8].

Les basophiles des patients n'expriment pas plus de RFcεI (à l'exception des patients souffrant de dermatite atopique qui ont des taux d'IgE anormalement élevés) et, surtout, ne répondent pas plus intensément à une stimulation par les IgE (y compris ceux des patients souffrant de dermatite atopique) que ceux des donneurs normaux. Les basophiles de patients allergiques ne sont donc pas hypersensibles à l'engagement de leurs RFcεI. Les basophiles des patients n'expriment pas moins de RFcγIIB et, surtout, l'inhibition de leurs réponses observée lorsque les RFcεI et les RFcγIIB qu'ils expriment sont co-engagés n'est pas moindre que celle des basophiles de donneurs normaux. Les basophiles de patients allergiques ne sont donc pas réfractaires au contrôle immunitaire exercé par les RFcγIIB sur les RFcεI.

En conséquence, l'activation des basophiles de patients allergiques, et sans doute celle des autres cellules myéloïdes impliquées dans les réactions allergiques, sont susceptibles d'être inhibées par des activateurs de contrôle immunitaire. Et des activateurs de contrôle immunitaire sont susceptibles d'être de nouveaux outils thérapeutiques contre les maladies allergiques.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Vivier E, Daéron M. L'immunothérapie des cancers. Histoire d'une révolution médicale. Paris: Odile Jacob; 2019.
- [2] Niarakis A, Daéron M. Activating and inhibitory receptors on mast cells. In: Mackay IR, Rose NL, editors. Encyclopedia of medical immunology — Allergic diseases. New York: Springer; 2014. p. 1–10.
- [3] Zhao W, Kepley CL, Morel PA, Okumoto LM, Fukuoka Y, Schwartz LB. Fc gamma RIIa, not Fc gamma RIIb, is constitutively and functionally expressed on skin-derived human mast cells. *J Immunol* 2006;177(1): 694–701.
- [4] Burton OT, Epp A, Fanny ME, Miller SJ, Stranks AJ, Teague JE, et al. Tissue-specific expression of the low-affinity IgG receptor, FcγRIIb, on human mast cells. *Front Immunol* 2018;9:1244.
- [5] Cassard L, Jonsson F, Arnaud S, Daéron M. Fcγ receptors inhibit mouse and human basophil activation. *J Immunol* 2012;189(6): 2995–3006.
- [6] Tam SW, Demissie S, Thomas D, Daéron M. A bispecific antibody against human IgE and human FcγRII that inhibits antigen-induced histamine release by human mast cells and basophils. *Allergy* 2004;59(7): 772–80.
- [7] Zellweger F, Gasser P, Brigger D, Buschor P, Vogel M, Eggel A. A novel bispecific DARPIn targeting FcγRIIb and FcεRI-bound IgE inhibits allergic responses. *Allergy* 2017;72(8): 1174–83.
- [8] Cassard L, Sperber K, Buivan TP, Cotillard A, Bourdet-Sicard R, Albert ML, et al. Basophils from allergic patients are neither hyperresponsive to activation signals nor hyporesponsive to inhibition signals. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142(5):1548–57.