

# Suppression de la réponse immunitaire IgE à l'aide d'anticorps spécifiques

J. M. R. SAINT-REMY

## RÉSUMÉ

Les complexes formés d'anticorps et d'antigènes ont un important potentiel de modulation de la réponse immunitaire. Appliqués à l'allergie, ces complexes ont pu être utilisés pour réduire la production d'anticorps IgE spécifiques pour certains allergènes. Ainsi, environ 400 patients porteurs soit d'asthme bronchique, soit de dermatite atopique ont été traités jusqu'ici par injections de tels complexes formés à partir de leurs propres anticorps. Ce traitement s'est révélé exempt de tout effet secondaire et efficace pour traiter ces deux types de pathologie, avec une réduction significative de leur composante inflammatoire. Biologiquement, l'injection de ces complexes entraîne une réduction sélective de la production d'anticorps spécifiques de l'allergène concerné, aussi bien IgG que IgE, et une augmentation de la production d'anticorps anti-idiotypiques correspondants. L'efficacité récemment démontrée de complexes formés de fragments  $F(ab')_2$  d'anticorps a permis d'entamer un traitement où les anticorps sont préparés à partir d'un pool de donneurs. Enfin, la réduction des anticorps IgG spécifiques permet d'envisager l'application du même concept de traitement à certaines maladies auto-immunitaires telles que la myasthénie grave.

Les anticorps spécifiques ou mieux les complexes d'antigènes et anticorps possèdent un important potentiel de modulation d'une réponse immunitaire. Ils peuvent en effet, à doses physiologiques, augmenter ou supprimer spécifiquement une réponse immunitaire.

Les mécanismes, par lesquels ces anticorps ou complexes peuvent entraîner une telle modulation, sont nombreux. On peut citer par exemple la

## SUMMARY

**Suppression of IgE immune response using specific antibodies.** – Complexes formed by antibodies and antigens have a considerable potential in terms of influencing immune response. Applied to allergy, these complexes have been used to reduce the production of specific IgE antibodies to certain allergens. Thus approximately 400 patients with either asthma or atopic dermatitis have been treated up to now by the injection of such complexes formed using their own antibodies. Such treatment has proved to be free of any adverse reactions and effective in the treatment of both these types of disorder, with a significant reduction in their inflammatory component. Biologically, the injection of these complexes results in a selective reduction in the production of antibodies specific to the allergen concerned, both IgG and IgE, and an increase in the production of corresponding anti-idiotypic antibodies. The recently demonstrated efficacy of complexes formed of  $F(ab')_2$  antibody fragments has opened up the possibility of treatment in which antibodies are prepared from a pool of donors. The reduction of specific antibodies justifies envisaging the application of the same treatment concept to certain auto-immune diseases, e.g. myasthenia gravis.

modulation du processing antigénique intracellulaire et donc des fragments antigéniques exprimés dans le contexte du complexe majeur d'histocompatibilité, lorsqu'un antigène est présenté avec un anticorps spécifique par rapport à l'antigène seul [7]. Ceci peut avoir des répercussions directes sur le type de lymphocytes T spécifiques activés.

Par exemple, on peut observer qu'une réponse au cytochrome-C seul entraîne la prolifération de

Allergy and Clinical Immunology Unit, Université Catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique.

Tirés à part : Dr J.M.R. Saint-Remy, adresse ci-dessus.

Communication présentée aux Journées Parisiennes d'Allergie, 13-15 janvier 1994.

SAINT-REMY J.M.R. – Suppression de la réponse immunitaire IgE à l'aide d'anticorps spécifiques. *Rev. fr. Allergol.*, 1994, 34 (5), 383-386.

clones T, alors que cet antigène plus un anticorps spécifique provoque l'activation de clones T spécifiques différents [1]. Une cellule présentatrice porte entre autres un récepteur membranaire pour le fragment Fc des immunoglobulines ; plusieurs récepteurs de ce type existent, variant dans leur affinité pour une molécule monomérique ou au contraire polymérique. Ainsi un complexe antigène-anticorps fabriqué en excès d'anticorps se liera-t-il plus facilement à une cellule porteuse d'un récepteur pour l'IgG polymérique. La composition même du complexe peut donc orienter ce complexe vers telle ou telle cellule présentatrice. Au niveau du lymphocyte B, différentes interactions entre complexes antigène-anticorps ou anticorps seuls sont possibles. Ainsi une IgE monomérique, de par sa fixation au récepteur CD23, peut augmenter la capacité de présentation d'un allergène par la cellule B [8]. Un anticorps spécifique peut également masquer un déterminant antigénique présent sur un allergène ou antigène et l'empêcher d'être reconnu par le lymphocyte B correspondant : il s'agit donc d'un phénomène de blocage de capture d'antigène, comme observé en utilisant des macrophages [6]. D'autre part, la fixation d'un déterminant antigénique sur l'immunoglobuline de surface d'un lymphocyte B inhibe l'interaction entre lymphocytes B et antigènes pour des déterminants proches du premier : c'est le phénomène d'immunodominance [10]. Il faut encore citer ici la propriété que possède la partie variable des anticorps, appelée idiotype, de générer une réponse immunitaire faite d'anticorps anti-idiotypiques ou de cellules T correspondantes. Dans certaines conditions expérimentales, ces anticorps anti-idiotypiques ont la capacité de supprimer la synthèse de l'anticorps porteur de l'idiotype correspondant. Si ce dernier est un anticorps IgE, on peut donc imaginer qu'un traitement augmentant la production d'anticorps anti-idiotypiques puisse supprimer de façon tout à fait sélective la production des anticorps IgE [9].

En réalité, la littérature contient plusieurs dizaines de publications traitant des effets physiologiques potentiels des complexes antigène-anticorps. Il est probablement utile à ce stade de les résumer en établissant deux règles principales. Un complexe antigène-anticorps augmente la réponse immunitaire spécifique s'il est fabriqué avec un excès d'antigène, laissant donc des déterminants antigéniques libres, et si l'anticorps est d'origine hétérologue. A l'inverse, un complexe antigène-anticorps fabriqué en excès d'anticorps, et si ces derniers sont d'origine isologue, aura comme propriété principale de supprimer spécifiquement une réponse immunitaire.

Appliqué aux réponses immunitaires IgE, ce concept de suppression par complexe antigène-anticorps nous a donc conduits à produire des

complexes allergène-anticorps spécifiques produits à partir d'anticorps polyclonaux de patients, c'est-à-dire dans une situation où tous les épitopes de l'allergène doivent être masqués par un anticorps correspondant, et d'autre part à l'aide d'anticorps autologues. Ceci a le double avantage d'éviter l'effet adjuvant d'un anticorps d'origine hétérologue, mais également d'éliminer le risque d'allo-immunisation qui pourrait limiter l'usage de tels complexes.

Les complexes allergène-anticorps ont été utilisés dans différents essais cliniques sur un total d'environ 400 patients. Deux familles d'allergènes ont été utilisées : essentiellement les allergènes extraits de *Dermatophagoides pteronyssinus*, acarien de poussière domestique, et de pollens de graminées. Nos études ont porté sur deux affections dépendantes de la présence d'IgE : d'une part l'asthme bronchique et d'autre part la dermatite atopique. Jusqu'à présent, nous avons traité essentiellement des patients allergiques adultes présentant des symptômes sévères, essentiellement réfractaires aux thérapeutiques classiques y compris, c'est le cas de l'asthme, la désensibilisation conventionnelle.

L'hypothèse de travail était donc que l'administration de complexes antigène-anticorps pouvait entraîner une suppression spécifique de la synthèse d'anticorps anti-allergène, en particulier anticorps IgE, de par le biais de la production d'anticorps anti-idiotypiques correspondants. Nous avons pu vérifier, à la fois dans l'asthme bronchique et dans la dermatite atopique, que c'était effectivement le cas. Ainsi la production d'anticorps IgE contre *Der pI*, *Der pII* ou *Der pIII*, allergènes principaux extraits de *D. pteronyssinus*, était réduite de 7 à 10 fois, en association avec l'amélioration clinique des patients (manuscrit en préparation). Cependant, une observation plus importante a été faite au niveau des anticorps IgG spécifiques, car ici la réduction de production était encore plus significative et même pratiquement complète dans certains cas, notamment pour les anticorps anti-*Der pII* dans la dermatite atopique. Une observation intéressante est la relation serrée existant entre la chute des anticorps IgG spécifiques et l'amélioration clinique.

A ce stade, il nous fallait confirmer que la suppression de production d'anticorps était réellement sélective. Nous avons ainsi suivi dans différentes études cliniques l'évolution du taux des IgE totales par rapport à l'évolution du taux des anticorps IgE spécifiques. Le taux total d'anticorps IgE ne s'abaisse pas, si ce n'est après plusieurs mois de traitement, ce qui pourrait être en relation avec l'amélioration de la maladie elle-même [3].

En fait d'amélioration clinique, trois études menées dans l'asthme bronchique et trois études

dans la dermatite atopique ont pu établir les points suivants :

- abaissement des paramètres de réactivité spécifique tels que la réactivité aux tests cutanés à l'allergène ou la réactivité bronchique à l'inhalation de l'allergène correspondant. Dans bon nombre de cas d'asthme, nous avons vu pratiquement disparaître cette réactivité bronchique spécifique [5] ;

- dans l'asthme bronchique toujours, mais à plus long terme, nous avons vu graduellement disparaître la réactivité bronchique non spécifique évaluée par exemple par inhalation d'acétylcholine. A ce stade, on peut estimer que 30 à 40 % des patients asthmatiques traités de la sorte perdent leur réactivité bronchique non-spécifique. Ceci se traduit par un quasi abandon des médications régulièrement prises auparavant ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie [4] ;

- dans la dermatite atopique, amélioration symptomatique dans les trois à quatre mois après début du traitement, amélioration qui continue lors des mois suivants pour se stabiliser aux environs du huitième ou neuvième mois. A long terme, c'est-à-dire pour certains patients plus de deux ans après l'arrêt de toute injection, on peut estimer qu'environ 80 % des patients ont répondu au traitement avec une amélioration moyenne de l'ordre de 80% [2].

Intéressés par la possible induction d'anticorps anti-idiotypiques correspondants, nous avons développé un immuno-assay dans lequel la propriété que possèdent les anticorps anti-idiotypiques d'empêcher la fixation d'anticorps spécifiques à l'allergène correspondant est évaluée. Ce faisant, nous avons pu montrer que, à la fois pour la réponse spécifique IgE anti-*Der pI* ou *Der pII*, la majorité des patients montrait une augmentation importante de la capacité de neutraliser la fixation des anticorps spécifiques (manuscrit en préparation). Cette augmentation d'activité anti-idiotypique est elle-même faiblement corrélée à l'amélioration clinique, certains patients ne montrant aucune activité anti-idiotypique voire une diminution. Ainsi, si des anticorps anti-idiotypiques étaient effectivement induits par le traitement, ces anticorps ne rendaient pas compte seuls du mécanisme d'action du traitement.

Nous avons testé la capacité qu'avaient des anticorps spécifiques de réduire la prolifération des lymphocytes T correspondants. Pour ce faire, des lymphocytes B circulants ont été purifiés à partir d'une population monocyttaire périphérique. Mis en présence d'allergène, ces lymphocytes B servent de cellules présentatrices, capables de faire proliférer des lymphocytes T autologues. L'addition d'anticorps spécifiques à l'antigène induit soit une augmentation de la prolifération T si le com-

plexe est produit en excès d'allergène ou à équivalence. Par contre, en excès d'anticorps, le complexe allergène-anticorps induit une suppression de prolifération T.

Il était important de démontrer le type de suppression de production d'anticorps qui pouvait être induit par injection de complexes allergène-anticorps. En d'autres termes, s'agissait-il d'une suppression épitopique, limitée à la population d'anticorps présents dans le complexe, ou d'une suppression moléculaire, un seul anticorps pouvant induire une suppression des anticorps contre tous les déterminants antigéniques portés par la même molécule. Pour résoudre cette question, nous avons utilisé deux allergènes purifiés, *Der pI* et *Der fI*, qui partagent certains déterminants antigéniques. Les patients étant traités par une solution d'allergène ne contenant pas de *Der fI*, il fallait déterminer si la présence d'anticorps contre les déterminants partagés entre les deux molécules suffisait pour supprimer la production d'anticorps dirigés contre d'autres déterminants antigéniques de *Der fI*. En fait, si l'injection de complexes allergène-anticorps induit une suppression d'environ 10 fois de la production d'anticorps anti-*Der pI*, la production d'anticorps anti-*Der fI* est réduite de moitié environ. Nous avons pu montrer directement que le traitement induisait une disparition d'anticorps contre les déterminants partagés entre *Der pI* et *Der fI*, mais non pas des anticorps ne reconnaissant que *Der fI*. Ces données ont été confirmées en faisant un mapping épitopique à l'aide d'anticorps monoclonaux murins (manuscrit en préparation). A ce stade nous pouvons donc dire que la suppression de la réponse immunitaire est une suppression épitope-spécifique.

Deux questions principales restent actuellement posées. La première concerne la nécessité qu'il y a d'utiliser des anticorps polyclonaux. En d'autres termes, existe-t-il des épitopes B dominants au niveau des allergènes ?

Pour résoudre cette question, nous avons réalisé un mapping épitopique à l'aide d'une part de cet anticorps anti-*Der pI* et d'autre part d'anticorps polyclonaux humains purifiés par chromatographie d'affinité et isolés à partir de trois groupes de patients : des sujets normaux non-allergiques, des patients atteints d'asthme bronchique allergique et enfin un groupe de patients atteints de dermatite atopique. Ce type d'évaluation nous a permis d'identifier sur la molécule *Der pI* des épitopes reconnus par les patients atopiques et non pas par les sujets normaux. A l'inverse, certains épitopes ne sont reconnus que par les sujets normaux. La plupart de ces épitopes sont cependant reconnus par l'ensemble des patients inclus dans les trois groupes. Il se pourrait donc que des déterminants antigéniques immunodominants existent au

niveau de molécules allergéniques telles que *Der p1*.

Le deuxième problème qu'il nous reste à résoudre est de déterminer s'il est nécessaire d'utiliser des anticorps autologues pour ce type de traitement. Les deux risques potentiels qui nous ont fait recourir à l'utilisation d'anticorps autologues, à savoir éviter l'effet adjuvant du fragment Fc hétérologue et le risque d'alloimmunisation contre ce fragment, nous ont conduits à tester l'efficacité clinique de complexes antigène-anticorps fabriqués à partir de fragments  $F(ab')_2$  d'anticorps, c'est-à-dire sans la partie constante. Les résultats cliniques de cette étude viennent d'apparaître et montrent une amélioration au moins aussi significative qu'avec l'anticorps complet. Dans ces conditions une étude sera prochainement entreprise dans laquelle la préparation autologue d'anticorps sera remplacée par une préparation d'anticorps venant d'un pool de sujets atopiques, ces anticorps étant réduits à l'état  $F(ab')_2$ .

Nous pensons à l'heure actuelle que l'intérêt principal de l'utilisation d'anticorps spécifiques dans la modulation d'une réponse immunitaire vient du fait que l'on peut envisager une interaction de ces anticorps spécifiques à différentes étapes de la cascade de réactions se déroulant entre l'exposition à l'antigène ou allergène jusqu'à

la production d'un anticorps spécifique. En résumé, l'anticorps spécifique administré en même temps que l'allergène peut modifier le processing de cet allergène et sa présentation au lymphocyte T correspondant. Ces complexes peuvent interagir directement de la surface du lymphocyte B correspondant, ce qui semble bien être le cas puisque des fragments  $F(ab')_2$  se révèlent efficaces. Enfin, un troisième niveau d'intervention possible, ceci par les biais des anticorps anti-idiotypiques, se situe au niveau de la cellule-cible, le basophile ou le mastocyte. Il est possible en effet que les anticorps anti-idiotypiques puissent stabiliser la cellule-cible, réduisant ainsi sa capacité de libérer médiateurs et/ou cytokines.

Nous devons donc considérer actuellement que l'utilisation de complexes antigènes-anticorps pour la thérapeutique n'est qu'une première étape dans la définition d'un traitement visant à une suppression spécifique de la production d'anticorps anti-allergènes. De plus la capacité qu'ont montrée ces complexes antigènes-anticorps de réduire la production d'anticorps IgG spécifiques permet d'envisager l'application d'un tel concept de traitement à des affections dépendantes d'une production anormale d'anticorps IgG, comme c'est le cas dans certaines pathologies autoimmunitaires telle que la myasthénie grave.

## RÉFÉRENCES

1. Corradin G., Juillerat M.A., Engers H.D. – Differential effects of two anti-apo-cytochrome c-specific monoclonal antibodies on the function of apo-cytochrome c-specific murine T cell clones. *J. Immunol.*, 1984, 133, 2915-2919.
2. Leroy B.P., Boden G., Lachapelle J.M., Jacquemin M.G., Saint-Remy J.M.R. – A novel therapy for atopic dermatitis using antigen-antibody complexes: a double-blind placebo-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 28, 232-239.
3. Leroy B.P., Lachapelle J.M., Jacquemin M., Saint-Remy J.M.R. – Treatment of atopic dermatitis by allergen-antibody complexes: long-term clinical results and evolution of IgE antibodies. *Dermatology*, 1992, 184, 271-274.
4. Machiels J.J., Lebrun P., Jacquemin M.G., Saint-Remy J.M.R. – Significant reduction of non specific bronchial reactivity in patients with *Dermatophagoides pteronyssinus*-sensitive allergic asthma under therapy with allergen-antibody complexes. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1993, 147, 1407-1412.
5. Machiels J.J., Somville M.A., Lebrun P.M., Lebecque S.J., Jacquemin M.G., Saint-Remy J.M.R. – Allergic bronchial asthma due to *pteronysinus* hypersensitivity can be efficiently treated by inoculation of allergen-antibody complexes. *J. Clin. Invest.*, 1990, 85, 1024-1035.
6. Manca F., Fenoglio D., Kunkl A., Cambiaggi C., Sasso M., Celada F. – Differential activation of T cell clones stimulated by macrophages exposed to antigen complexed with monoclonal antibodies. A possible influence of paratope specificity on the mode of antigen processing. *J. Immunol.*, 1988, 140, 2893-2898.
7. Manca F., Fenoglio D., Li Pira G., Kunkl A., Celada F. – Effect of antigen/antibody ratio on macrophage uptake, processing and presentation to T cells of antigen complexed with polyclonal antibodies. *J. Exp. Med.*, 1991, 173, 37-48.
8. Mudde G.C., Hansel T.T., Reijssen F.C.V., Osterhoff B.F., Bruijnzeel-Koomen C.A.F.M. – IgE: an immunoglobulin specialized in antigen capture? *Immunol. Today*, 1990, 11, 440-443.
9. Saint-Remy J.M.R. – Allergen-specific suppression of IgE antibody production in human immediate hypersensitivity. In: Dammacco F., *Advances in tumor immunology and allergic disorders*, pp. 319-339. Milan, Edi-Ermes, 1992.
10. Schutze M.P., Deriaud E., Przewlocki G., Leclerc C. – Carrier-induced epitopic suppression is initiated through clonal dominance. *J. Immunol.*, 1989, 142, 2635-2640.

