



HAL
open science

IgE et cancer ou l'immunité allergique protectrice

Bernard David, Salah Mecheri

► **To cite this version:**

Bernard David, Salah Mecheri. IgE et cancer ou l'immunité allergique protectrice. XXXVIème Journée du groupement d'allergologie et d'immunologie clinique du Rhône Moyen, Apr 2013, 26790 Rochegude, Drôme, France. pasteur-00813250

HAL Id: pasteur-00813250

<https://pasteur.hal.science/pasteur-00813250>

Submitted on 15 Apr 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Roche gude
Symposium Avril 2013

IgE et Cancer **ou** **L'Immunité Allergique Protectrice**

Bernard DAVID et Salah MECHERI
Institut Pasteur

L'allergie est généralement divulguée comme une maladie (contrairement à son origine étymologique *αλλεργειν* due à von Pirquet) alors qu'elle est intégrée totalement au système immunitaire dont la mission est de protéger l'organisme contre les particules externes et internes qu'il juge indésirables, voire dangereuses. Récemment un certain nombre d'arguments ont été avancés suggérant que l'immunité allergique pourrait jouer un rôle important dans la défense de l'hôte contre les substances nocives ou non qui nous environnent, considérées comme agressives pour l'organisme par le système Th2-IL4-IgE-mastocyte. Un concept nouveau est énoncé sur l'hypothèse que les réactions « allergiques » seraient bénéfiques à l'origine, même si au cours de l'évolution elles sont devenues excessives, et donc nuisibles et relèvent alors de l'immunopathologie. En définitive, l'hypersensibilité allergique de type I se développerait pour provoquer des réponses anticipatoires favorisant l'éviction de particules environnementales de façon suboptimales. (1)

Les études entreprises pour démontrer le rôle de la réactivité allergique dans la défense immunitaire ont été orientées d'une part sur les macroparasites et d'autre part sur des facteurs environnementaux non infectieux comprenant les venins, les xénobiotiques toxiques (médicaments) et toxines (urushiol du poison ivy, ricine...), les fluides hématophagiques (tiques et moustiques), les irritants.

I Allergie et défense immunitaire

Pour lutter contre les microorganismes, la défense immunitaire a développé un réseau de populations lymphocytaires de type 1 (Th1, Th17) alors que pour se protéger contre l'infestation par les macroparasites (helminthes et ectoparasites), un autre type d'immunité de type 2 (Th2) inductrice de la réponse allergique (hypersensibilité immédiate), développe une activité antiparasitaire cytotoxique amenant l'expulsion du parasite. Une stratégie est utilisée par le système immunitaire qui met en jeu une panoplie d'acteurs qui vont coopérer pour élaborer cette défense : lymphocytes Th2, synthèse d'IgE, macrophages alternatifs, nuocytes, mastocytes/basophiles, éosinophiles, cellules épithéliales ainsi que les cytokines IL-4, IL-13, IL-9, IL-5, IL-23, IL-35.... Les modèles étudiés chez l'homme et chez la souris concernent principalement les helminthes (schistosomes, *nippostrongylus*, trichine) et les ectoparasites (tiques). Les travaux les plus approfondis ont été effectués sur les schistosomiasis où le rôle clef de l'IgE a été mis en exergue, d'une part dans le sérum où le taux sérique des IgE totales, incluant des IgE spécifiques anti schistosomes sont extraordinairement élevés, d'autre part sur les cellules sur lesquelles se fixent les IgE grâce à des récepteurs de très haute affinité FcεRI (mastocytes basophiles, éosinophiles, cellules de Langerhans) et de plus faible affinité CD23 (éosinophiles, monocytes, lymphocytes B). Alors que le système IgE-mastocyte semble jouer un rôle plus immunologique (activation des autres cellules, libération de cytokines), les éosinophiles par contre exercent la fonction cytotoxique en libérant des protéines cationiques qui vont lyser les œufs et les larves parasitaires.(2) L'expulsion et l'encapsulation des parasites sont la résultante de l'immunité de type Th2 dans sa globalité.

II Rôle du mastocyte dans la protection de l'organisme

Alors qu'il a été montré que l'éosinophile avait un rôle majeur dans la défense immunologique contre les helminthes, Galli et son équipe ont découvert que les mastocytes eux aussi pouvaient avoir également des effets bénéfiques dans la protection de l'organisme. Ils ont démontré pour la première fois que les mastocytes pouvaient protéger contre une maladie mortelle comme la septicémie. Cette étude a mis en évidence un rôle nouveau pour le mastocyte, qui consiste à limiter l'importance des lésions causées par l'**endothéline-1(ET-1)**, molécule produite en grande quantité par l'organisme lors d'une septicémie sévère, ainsi que dans d'autres pathologies. L'ET-1 est un neuropeptide sécrété par l'endothélium vasculaire qui agit sur des récepteurs ETA et ETB2 exprimés sur les cellules musculaires lisses, entre autres, et dont l'effet vasoconstricteur est extrêmement puissant. (3)

Afin d'en préciser le mécanisme précis, les chercheurs ont utilisé des souris génétiquement modifiées déficientes en mastocytes. La plupart des souris déficientes en mastocytes ont décédé à la suite d'une infection bactérienne alors que la survie a été grandement améliorée chez la souris dont les mastocytes répondaient normalement à l'endothéline-1. Il a été montré ensuite que l'endothéline-1 activait les mastocytes chez la souris par l'intermédiaire de son récepteur A (ET_A). Une fois activées, ces cellules libéraient des protéases, dont la chymase et surtout la **carboxypeptidase A** pour dégrader l'endothéline-1 en réduisant ses effets toxiques. Les mastocytes peuvent donc produire l'endothéline-1, mais aussi la détruire, favorisant ainsi l'homéostasie en limitant la toxicité induite par ET-1.

Toujours dans l'optique de développer d'autres modèles pour confirmer que le mastocyte possède bien une fonction protectrice, des travaux ont été orientés sur l'envenimation par les serpents ou les abeilles. Deux séries d'études ont été effectuées en utilisant le venin de vipère *Atractaspis engaddensi* d'une part et du venin d'abeille *Apis mellifera* d'autre part.

Parmi les substances toxiques du venin de vipère *Atractaspis engaddensis*, les **sarafotoxines** présentent une très forte homologie (70% AA) avec l'ET-1, la sarafotoxine 6b étant la plus toxique. Des souris génétiquement déficientes en mastocytes et des souris normales ont reçu des injections de sarafotoxine 6b et les résultats ont montré que les souris déficientes développaient une très forte hypothermie et mouraient dans l'heure tandis que les souris normales survivaient même après des injections 10 fois supérieures.

Des expériences supplémentaires ont permis de confirmer que le mécanisme moléculaire réduisant la toxicité du venin émanait des peptidases libérées par le mastocyte, en particulier la **carboxypeptidase** dont l'activité était la plus efficace pour dégrader l'ET-1

Cette étude s'est poursuivie avec les venins d'hyménoptères dont la toxicité, indépendante de la sensibilisation par l'IgE, peut être létale. Les mêmes méthodes expérimentales ont été utilisées pour étudier si le mastocyte conférait une protection contre l'hypothermie et la mort induites par des injections sous cutanées du venin d'*Apis mellifera*. Les résultats ont confirmé la protection chez les souris normales et la mort chez les souris déficientes en mastocytes.

Le rôle du mastocyte dans le renforcement de la résistance innée de l'hôte ouvre des perspectives nouvelles pour la contribution de cette cellule à une surveillance immunitaire de l'organisme dans les domaines de l'infectieux et de la toxicité.

III Naissance de l'Allergo-Oncologie

Dès 1935, des études épidémiologiques ont examiné la relation existant entre les allergies (hypersensibilité immédiate) et les tumeurs malignes et ont trouvé une association inverse. Après la découverte des IgE (1967), ces études se sont multipliées en incluant le dosage des IgE totales et spécifiques suggérant un rôle naturel des IgE dans l'immunosurveillance du cancer. Est-il donc possible que les immunoglobulines IgE puissent avoir un rôle bénéfique contre le cancer en plus de leur fonction nuisible dans l'allergie? Si c'est le cas, peut-on exploiter cette fonction bénéfique pour le développement de nouveaux traitements du cancer? Pour répondre à ces questions intéressantes, une nouvelle discipline scientifique l'AllergoOncologie a été créée en 2006 au congrès du *Collegium Internationale Allergologicum*. Par sa définition, l'AllergoOncologie vise à révéler le mode d'action des IgE contre les cellules cancéreuses afin d'améliorer la compréhension de la biologie et de développer de nouvelles options de traitement à base d'IgE contre les processus néoplasiques.(4). Avant d'entreprendre des travaux expérimentaux en recherche fondamentale, il est indispensable d'analyser profondément les études cliniques sur la validité des observations qui relatent cette association inverse entre « l'allergie » et le cancer. Avant la mise en évidence des IgE, il n'existait aucun support immunologique suffisamment solide pour explorer les mécanismes sous-jacents, malgré la présence d'anticorps sériques déjà pressentis par Richet (anaphylaxie passive) et dénommés ultérieurement« réagines ». C'est donc après 1967 que les données cliniques ont pu être confrontées aux examens biologiques.

1)- Aspects cliniques : données épidémiologiques

La plus grande étude clinique en son genre, (plus de 1,1 millions d'adultes) a été entreprise aux Etats-Unis) où des praticiens ont suivi pendant une période de 18 ans des patients atteints d'asthme et de rhume des foins (Turner et al). Les résultats publiés en 2005 suggèrent une association inverse significative entre les antécédents de l'asthme et du rhume des foins, peut-être l'indicateur le plus pertinent de l'état allergique examiné ici, et la mortalité dans le cancer. Le risque de mortalité a été évalué au niveau de cancers spécifiques dans plusieurs sites comme par exemple le cancer colorectal où la réduction de la mortalité était significative. (5)

Par contre, une autre étude (1988-2000) chez 70 136 patients avec des taux d'IgE sériques totales et 57 815 patients avec des taux d'IgE spécifiques (11 allergènes (Phadiatop*) chez des sujets diagnostiqués comme atopiques ayant un asthme et/ou une rhinoconjonctivite conclut que l'allergie n'a pas d'effet protecteur ou aggravant sur l'incidence du cancer (poumon, cerveau, pancréas, lymphome, peau).

D'autres associations inverses ont également été signalées dans des études sur la leucémie infantile et sur des myélomes chez les adultes ainsi que dans des comparaisons entre le statut allergique des cancers spécifiques d'un site incluant le pancréas et le gliome avec approximativement une réduction du risque de 30-40% alors que d'autres publications mentionnent une association plutôt positive. Récemment, des résultats contradictoires ont été publiés concernant des associations inverses entre gliomes et les taux des IgE totales et des taux d'IgE spécifiques. Qu'elles que soient leurs analyses, la plupart des auteurs sont d'accord sur deux points, l'insuffisance de renseignements sur le statut clinique de l'allergie (auto questionnaire, historique, signes cliniques imprécis) et la validité des sérums sur lesquels repose en grande partie le diagnostic d'allergie dans ces études. Si l'on souhaite démontrer qu'il existe une association inverse entre la mortalité dans le cancer et l'état d'allergie en tant que maladie, il serait indispensable de mieux caractériser les signes cliniques et biologiques d'allergies bien définies et reprendre des études prospectives supplémentaires à une plus large échelle et d'inciter les spécialités médicales concernées à travailler de concert pour mieux cibler les objectifs.

2)- Recherche expérimentale : l'anticorps IgE et son utilisation en immunothérapie des tumeurs (4)

Comme preuve de ce nouveau concept qui suggère que les immunoglobulines E (IgE) exerceraient une fonction physiologique dont le rôle serait dévolu à la destruction des cellules tumorales, plusieurs stratégies expérimentales ont été entreprises pour confirmer ou infirmer ce concept « de l'allergie à IgE dans la lutte contre le cancer ».

Dans les années 1980, l'utilisation de la technologie de l'ADN recombinant a ensuite permis la construction d'anticorps IgG monoclonaux capables de reconnaître l'antigène et conférer une protection contre les cellules cancéreuses en immunothérapie passive. Le traitement de certains cancers par immunothérapie passive a été appliqué chez l'homme dès que des anticorps monoclonaux humanisés ont pu être produits.

3)- IgE spécifiques anti-tumeur et immunothérapie passive

L'utilisation des IgE pour une immunothérapie passive dans le cancer offre des avantages par rapport aux IgG, car elles possèdent une plus grande affinité de liaison aussi bien au niveau de leurs sites anticorps vis-à-vis de l'antigène que de leurs fragments Fc ϵ sur leurs récepteurs cellulaires. D'autre part, l'expression de ces récepteurs sur un large spectre de cellules effectrices leur confère la capacité d'internaliser l'antigène pour le présenter aux cellules T, initiatrices de la réponse immunitaire. Exemples de quelques expérimentations réalisées depuis 1991.

a) Glycoprotéine gp36 d'enveloppe du virus de la tumeur mammaire chez la souris (MMTV)

Des cellules tumorales (MMTV+) de carcinome mammaire murin H2712 ont été injectées par voie intra-péritonéale chez des souris C3H/HeJ et ces souris étaient traitées pendant 6 semaines avec 25 μ g d' IgE monoclonales murines anti-gp36 (obtenue par hybridome) tous les 4 jours.

Les 6 souris témoins sont mortes en moins de 34 jours et 2 des souris traitées étaient toujours en vie 139 jours après le challenge tumoral. Enfin, les IgE anti-gp36 étaient inaptes à protéger les souris infectées avec des cellules de carcinome mammaire (MMTV-). Ces résultats confirment la spécificité de l' IgE anti-gp36.

b) Ag de surface des cellules de carcinome colorectal (COLO 205) humain

Des IgE murines (IgEm) spécifiques anti-COLO 205 ont été injectées dans des souris Balb/c SCID chez lesquelles on a greffé des cellules COLO 205 par voie sous cutanée.

Pour évaluer les effets anti tumeur *in vivo* les souris ont été traitées avec 1 μ g d'IgEm en I.V., 5 jours après le challenge tumoral. La croissance de la tumeur était inhibée significativement, par rapport au témoin, mais de façon transitoire (48h). Il a été suggéré que l'effet anti-tumeur pourrait provenir des médiateurs libérés par les mastocytes (Tumor Necrosis Factor TNF et IL-4 après fixation des IgE sur le récepteur Fc ϵ RI murin.

c) IgE chimère souris/homme spécifique anti FPB protéine liée au folate humain (FBP)

Le FBP est un récepteur bio marqueur du **cancer de l'ovaire** qui est exprimé à forte densité sur les cellules cancéreuses. Des IgE chimériques souris/homme ainsi que des IgG1 de souris spécifiques anti-FBP ont été développées. (6)

- In vitro, en présence de FBP, des IgE chimériques anti FBP ont induit une dégranulation des basophiles humains mesurée par le test de libération d'histamine.

- In vivo, des souris C.B17 (SCID) ont reçu par voie sous cutanée 2×10^6 cellules tumorales (FBP+) puis une injection I.V. de $2,5 \times 10^6$ de cellules du sang humain (PBMC) mélangées à soit des IgG1 de souris (100µg) anti-FBP, soit des IgE chimériques anti-FBP (50µg ou 100µg).

Alors que les souris témoins montraient un développement de la tumeur de plus en plus importante jusqu'au 35^e jour, on constatait une forte inhibition de cette croissance chez les souris traitées le 19^e jour (IgE et IgG). En outre, cette inhibition se poursuivait jusqu'au 35^e jour uniquement avec les IgE (près de 50%).

En 2008-2009, des expériences in vitro ont démontré la capacité des IgE anti-FBP à lyser la tumeur : par ADCC avec les monocytes et les éosinophiles (**FcεRI**) ou par ADCP avec les monocytes par le biais du **CD23**.

Enfin, après stimulation par les IgE chimériques anti-FBP, l'expression des Fcε RI sur les monocytes est amplifiée, confirmant que les Fcε RI de haute affinité étaient requis pour l'activité IgE-ADCC in vitro.

d) IgE spécifiques anti- HER2/neu (cancer du sein)

Membre de la famille des facteurs de croissance, HER2/*neu* signifie *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (**récepteur** pour les facteurs de croissance épidermiques humains qui est exprimé sur **20 à 30% de cancers du sein**). Sa surexpression associée à une maladie agressive avec une accessibilité extracellulaire en fait un antigène de choix pour une immunothérapie. Dans cette optique, il a été mis au point un anticorps monoclonal (trastuzumab ou Hercéptine*) qui est une IgG1 spécifique anti HER2/*neu* conçue pour traiter par immunothérapie passive des patients exprimant HER2/*neu*, combinée ou non à la chimiothérapie. En 2009, s'inspirant de ce modèle, Karagiannis et coll ont développé des IgE humanisées dérivées des séquences ADN correspondant aux séquences protéiques des chaînes lourdes et légères du **trastuzumab (régions variables)**. Ces IgE ont été exprimées dans les cellules de reins embryonnaires humains HEK 213. Ces IgE spécifiques anti-HER2/*neu* comparés au trastuzumab ont montré *in vitro* des effets directs anti-tumoraux sur les cellules humaines du cancer du sein SK-BR3 et une efficacité comparables au trastuzumab. Ces mêmes anticorps provoquaient une destruction d'une lignée cellulaire d'un carcinome du colon murin exprimant HER2/*neu* aussi bien que les cellules SK-BR3. Seul le mécanisme était différent pour les deux types d'anticorps, le trastuzumab agissant par médiation ADCP et les IgE anti-HER2/*neu* par médiation ADCC avec en plus une dégranulation des mastocytes lorsque les IgE se fixent sur leurs récepteurs FcεRI. (7)

e) De l'allergie à l'oncologie ou comment transformer un antigène tumoral en allergène

Il est clair que les IgE spécifiques se fixent aux antigènes tumoraux et induisent un effet inhibiteur et lytique sur le développement et la croissance des tumeurs. Cependant la méthodologie utilisée reste une application passive des IgE dans l'organisme. Tenant compte des connaissances acquises en immunothérapie active anti-tumorale d'une part et dans l'évolution des mécanismes fondamentaux de l'allergie d'autre part, il a été envisagé une nouvelle stratégie d'immunothérapie active dans l'intention de fabriquer un vaccin qui induirait la synthèse d'IgE spécifiques *in vivo*.

Deux stratégies ont été appliquées, l'une concerne la préparation d'un vaccin à partir d'un épitope spécifique de l'antigène tumoral HER-2, ce qui confère à l'anticorps les mêmes propriétés que l'anticorps monoclonal trastuzumab ; l'autre met en œuvre une immunisation par voie orale qui émane de la recherche en allergie alimentaire. Cet objectif a été rendu possible par l'association de ces deux stratégies à savoir la fabrication d'un **mimotope** (peptide, sosie de l'épitope natif) qui, couplé à l'hémocyanine (KLH), protéine de transport immunogénique (carrier), est utilisé comme vaccin et l'immunothérapie par voie orale, sous traitement anti-acide (omeprazole, inhibiteur de pompe à proton) favorisant l'induction d'une polarisation Th2 (IgE et IgG1 chez la souris).

L'expérimentation a été réalisée chez les souris Balb/c qui ont été nourries avec les mimotopes HER-2, sous traitement antiulcéreux (omegazole une fois par jour pendant 2 jours avant vaccination et deux fois le jour de l'administration orale des mimotopes avec du sucralfate, médication évitant l'ulcère. Cette stratégie a permis d'obtenir l'induction d'une réponse avec un taux très élevé d'IgE endogènes spécifiques. Les anticorps se sont avérés fonctionnels *in vitro* démontrant que l'interaction du mimotope HER/2 administré par voie orale avec les IgE spécifiques précédemment fixées aux récepteurs Fcε RI clonés sur des basophiles de rat (RBL) induisait la libération de médiateurs par ces cellules effectrices provoquant ainsi une lyse des cellules du cancer du sein. (8)

f) Effet adjuvant de l'IgE dans la vaccination anti-tumorale

Globalement, le mécanisme sous-jacent à la vaccination dépendante de l'IgE semble impliquer la reconnaissance du complexe IgE-FcεRI, dans un scénario axé sur l'interaction entre la tumeur et le FcεRI. La conséquence probable est la destruction des cellules tumorales, soit directement par les cellules FcεRI⁺ activées (mastocytes / basophiles) et / ou par le recrutement sur place de cellules tueuses spécialisées telles que les éosinophiles. La destruction des cellules libère des débris de cellules tumorales contenant les déterminants antigéniques spécifiques de tumeur disponibles pour les cellules dendritiques qui à leur tour transfèrent les informations aux différents acteurs immunologiques pour l'établissement et la consolidation d'une mémoire immunitaire spécifique à une tumeur. Une autre approche tout à fait expérimentale et servant de preuve de concept consiste à transférer une cellule cible tumorale avec le gène codant pour le fragment du domaine IgE Cε3 Cε4 (région Fc se fixant à la chaîne α du FcεRI). Ce fragment exprimé à la surface de la cellule tumorale transfectée va servir de pont pour se fixer au FcεRI d'une cellule effectrice, mastocyte/basophile, laquelle va dégranuler à proximité de la cellule tumorale et la tuer. (4)

Les résultats obtenus par toutes ces études expérimentales récentes permettent d'envisager que l'AllergoOncologie, domaine en pleine évolution est susceptible d'ouvrir de nouvelles perspectives sur le rôle de l'allergie (hypersensibilité immédiate) médiée par les IgE en vue de développer des procédures pour le traitement des tumeurs malignes.

- 1 Palm N W, Rosenstein R K, & Medzhitov R Allergic host defences. **Nature** **2012** 484,465-472
- 2 Capron M and Capron A Immunoglobulin E and effector cells in schistosomiasis **Science** 24 June **1994**: 1876-1877
- 3 Metz, M. & coll. Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. **Science** **2006** 313, 526–530
- 4-Jensen-Jarolim E, Achatz G, Turner MC, Karagiannis S, Legrand F, Capron M, et al. AllergoOncology: the role of IgE-mediated allergy in cancer. **Allergy** **2008**; 63 (10):1255–1266
- 5-Turner MC et coll. Cancer mortality among US men and women with asthma and hay fever **Am J Epidemiol** **2005**;162: 212-221
- 6-Karagiannis SN & coll IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. **J Immunol** **2007** 179:2832-2843
- 7-Karagiannis P & coll Characterisation of an engineered trastuzumab IgE antibody and effector cell mechanisms targeting HER2/*neu*-positive tumour cells. **Cancer Immunol Immunother** **2009** 58:915-930
- 8-Riemer AB & coll Active induction of tumor-specific IgE antibodies by oral mimotope vaccination. **Cancer Res** **2007** 67:3406-3411

Ouvrage de référence : **Cancer and IgE : *Introducing the concept of AllergoOncology***
Manuel L. Penichet, Erik Jensen-Jarolim *Editors* Humana Press **2010**