

## Caractérisation du rôle des anticorps IgG dans l'anaphylaxie

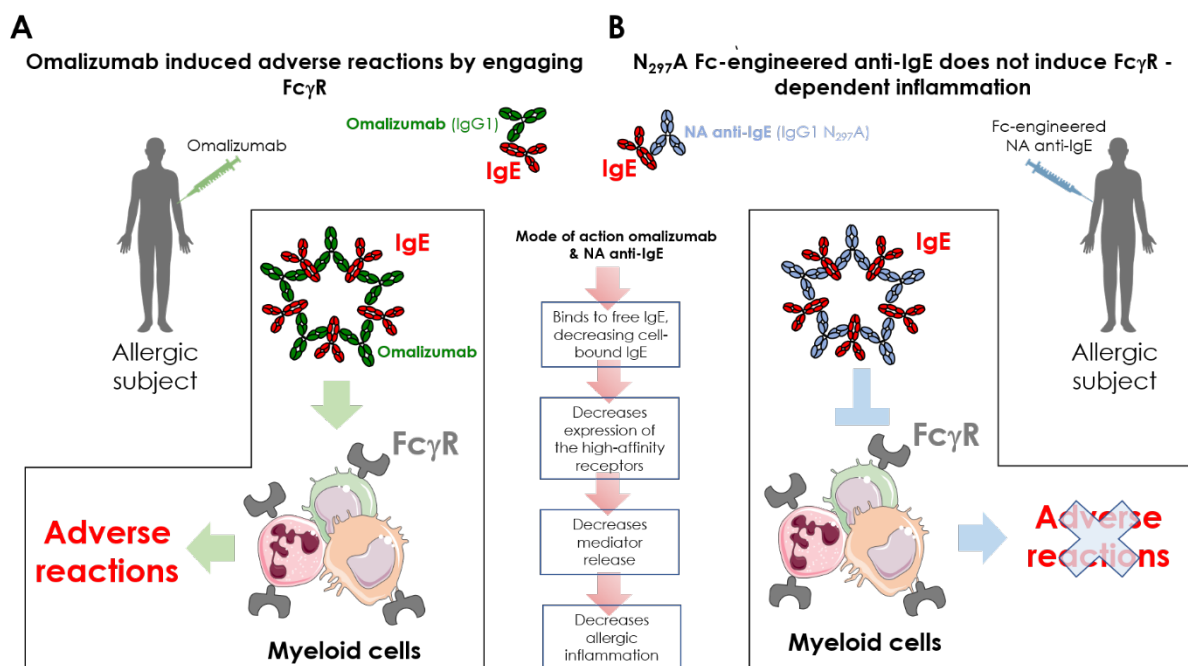
Les allergies peuvent toucher jusqu'à 20% de la population et augmentent dans le monde entier avec une complexité et une gravité sans précédent. L'allergie est une réponse immunitaire acquise à certaines substances appelés allergènes, telles que le pollen ou la nourriture. Cela provoque une réponse immunitaire déséquilibrée. Dans le cas d'un sujet sensibilisé, les réactions peuvent être déclenchées rapidement (de quelques minutes à quelques heures) après le contact avec l'allergène et engendrent principalement des réactions locales spécifiques. Dans certains cas, les symptômes peuvent être sévères, allant jusqu'à un collapsus circulatoire, appelé choc systémique ou anaphylaxie, menaçant le pronostic vital. L'anaphylaxie est généralement décrite comme reposant sur une voie dite «classique», dans laquelle les anticorps IgE spécifiques des allergènes sont liés au récepteur de haute affinité (FcεRI) exprimé sur les mastocytes et les basophiles<sup>1</sup>. Lors d'une exposition à des allergènes, ces cellules sont capables de libérer des substances qui sont responsables du choc systémique. L'objectif principal de ma thèse était de questionner le paradigme de la seule contribution de la voie classique en anaphylaxie, en utilisant des modèles murins innovants.

Plusieurs études menées chez la souris indiquent que les anticorps IgG peuvent également déclencher une anaphylaxie. Quant aux cellules effectrices de cette réaction, leur identité est un sujet très controversé. La plupart des modèles d'anaphylaxie utilisent des adjuvants non physiologiques pendant la phase de sensibilisation. Notamment, dans beaucoup de ces modèles murins, l'anaphylaxie peut être induite avec peu ou sans contribution des mastocytes et des IgE. Par conséquent, nous avons d'abord évalué la contribution des récepteurs IgE et IgG (appelés récepteurs Fc), des cellules effectrices et des médiateurs dans un modèle murin d'anaphylaxie systémique active, sans adjuvant. Dans ce modèle, nous avons observé une contribution modeste de la voie «classique» faisant intervenir les IgE, le FcεRI, les mastocytes et l'histamine. Cependant, l'anaphylaxie était largement médiée par une voie «alternative» qui implique les IgG, le récepteur FcγRIII, les macrophages et le facteur d'activation plaquettaire (PAF)<sup>2</sup>.

Pour évaluer la pertinence clinique de nos résultats, nous avons ensuite étudié, si et comment, les IgG humaines pouvaient déclencher une anaphylaxie. La plupart des anticorps thérapeutiques sont des IgG humaines ou humanisées. Il a été rapporté que certains de ces anticorps monoclonaux (mAbs), y compris l'anti-IgE omalizumab (un mAb IgG1), induisent une anaphylaxie chez certains patients. Nous avons donc décidé d'évaluer si l'anaphylaxie induite par l'omalizumab impliquait les récepteurs IgG humains (FcγR), et par conséquent, que cela mettaient évidence la voie «alternative» chez l'homme. Nous avons constaté que l'omalizumab forme des complexes immuns (CI) avec les IgE, qui peuvent stimuler les FcγR et ont le potentiel d'activer les neutrophiles humains *ex-vivo*. Nous avons en outre décrit que ces CI induisent à la fois une inflammation de la peau (événement indésirable le plus courant observé chez les patients recevant de l'omalizumab) et une anaphylaxie systémique (réaction la plus extrême observée chez les patients recevant de l'omalizumab) lorsqu'ils sont injectés dans un modèle de souris humanisé développé dans notre laboratoire. Ce modèle unique

exprime tous les FcγR à la place des récepteurs IgG de souris (figure 1A)<sup>3</sup>. Comme les IgG se lient à leurs FcγR via la partie Fc de l'anticorps, nous avons modifié la Fc de l'omalizumab en mutant son site de glycosylation (N297) nécessaire pour lier le récepteur FcγRs. Cette seule mutation a pu réduire de manière significative les effets indésirables (locaux et systémiques) induits par l'omalizumab, sans perturber sa capacité à bloquer les IgE (figure 1B). Par conséquent, nous proposons que ce mAb conçu par Fc comme alternative à l'omalizumab chez les patients présentant des niveaux élevés d'IgE et/ou des antécédents d'anaphylaxie ou tous autres réactions secondaires indésirables. Nos résultats sont protégés par une demande de brevet<sup>4</sup> en vue d'une utilisation industrielle.

En résumé, la première partie de ma thèse a permis de mieux comprendre la contribution mutuelle des voies classiques (dépendantes des IgE) et alternatives (dépendantes des IgG) dans un modèle d'anaphylaxie chez la souris. Deuxièmement, nous avons mis en évidence la contribution potentielle d'IgG spécifiques dans l'anaphylaxie induite par des anticorps monoclonaux et nous décrivons une version de l'omalizumab conçue par Fc avec une fonction effectrice considérablement réduite, tout en étant capable de bloquer les IgE.



1. Balbino B, Conde E, Marichal T, Starkl P, Reber LL. Approaches to target IgE antibodies in allergic diseases. *Pharmacol Ther.* 2018;191:50-64. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.05.015
2. Balbino B, Sibilano R, Starkl P, et al. Pathways of immediate hypothermia and leukocyte infiltration in an adjuvant-free mouse model of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):584-596.e10. doi:10.1016/j.jaci.2016.05.047
3. Balbino B, Herviou P, Godon O, et al. The anti-IgE mAb omalizumab induces adverse reactions by engaging Fcγ receptors. *J Clin Invest.* 2020;130(3):1330-1335. doi:10.1172/JCI129697
4. Fc-engineered anti-human IgE antibodies and methods of use. Inventors: Reber LL, Bruhns P and Balbino B. PCT/EP2019/059414