

Régulation de la synthèse des IgE : circuits, cascades et réseau isotypiques

La synthèse des IgE est soumise à une boucle de régulation (circuit isotypique) contrôlée par différentes lymphokines dont la production est stimulée en cascade. Ce circuit isotypique est inséré dans un réseau isotypique relié aux autres réseaux régulateurs de l'organisme.

Marc Daëron

Chargé de recherche à l'Inserm

La réponse IgE est une réponse anticorps normale. Elle implique les mêmes événements cellulaires et moléculaires fondamentaux que les autres réponses anticorps. Elle dépend de la différenciation de lymphocytes B en plasmocytes, au cours de laquelle les segments d'ADN codant pour la portion variable, spécifique d'un épitope et partagée par l'ensemble des cellules d'un même clone, sont apposés au segment d'ADN codant pour la portion constante, propre à un isotype. Ce qui distingue les IgE des autres isotypes d'immunoglobulines (Ig) c'est avant tout l'extrême rareté avec laquelle elles sont synthétisées. Le contraste entre cette rareté des IgE et la fréquence des cellules B ϵ (les précurseurs des plasmocytes sécrétant des IgE), comparable à celle des cellules B précurseurs de chacun des autres isotypes, suggère que la réponse IgE est soumise à un contrôle particulièrement étroit. Au moins trois ordres de régulation, que nous étudierons dans cet article, peuvent être en effet distingués.

Circuit isotypique

Le premier ordre de contrôle est constitué par une boucle régulatrice élémentaire ou circuit isoty-

pique. Celui-ci repose sur l'interaction entre des structures caractéristiques des domaines constants des chaînes lourdes des IgE et des molécules capables de se combiner à la région Fc des IgE.

Comme les autres Ig, les IgE possèdent une asymétrie structurale, antigénique et fonctionnelle. Aux régions variables des portions Fab, portant des déterminants idiotypiques et capables de se lier spécifiquement à l'antigène, s'opposent en effet les domaines constants de la portion Fc des chaînes lourdes, portant des déterminants isotypiques et capables de se lier à divers systèmes biologiquement actifs. Les IgE sont produites par les plasmocytes sous deux formes, déterminées par le mode d'épissage de l'ARNm transcrit à partir du même gène. La forme circulante, dépourvue de la région hydrophobe transmembranaire, est libérée dans le milieu tandis que la forme membranaire reste insérée dans la membrane des cellules B. Ces deux formes exposent les déterminants isotypiques caractéristiques des IgE, reconnaissables par les anticorps anti-isotypiques appropriés.

Les molécules se combinant à la région Fc des IgE existent elles aussi sous une forme soluble et une forme membranaire. On en connaît la forme membranaire depuis le début des années 1970.

ADRESSE

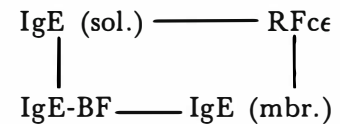
M. Daëron : laboratoire d'immunologie cellulaire et clinique, Inserm U. 255, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris.

Ce sont les récepteurs de Fc pour les IgE (RFcε). Les RFcε ont longtemps été confinés aux cellules sécrétant les médiateurs inflammatoires de l'hypersensibilité immédiate. Le développement de lignées tumorales de basophiles et de mastocytes a permis de définir les propriétés de ces récepteurs et d'établir les lois générales régissant les interactions entre Fc et RFc. Ainsi, la liaison, réversible, obéit à la loi d'action de masse et se caractérise par une constante d'affinité (K_a). Celle des RFcε des basophiles est considérable, de l'ordre de 10^9 à $10^{10} M^{-1}$. Ces RFcε sont monovalents. Leur forte affinité a permis la purification des RFcε de basophiles leucémiques de rat et l'élaboration d'un modèle de structure tétramérique, dont une seule des sous-unités porte le site de liaison pour l'IgE [1]. Les premiers résultats du clonage des gènes codant pour cette sous-unité permettent de la classer dans la « superfamille des immunoglobulines ». En 1975, le groupe de A. Capron décrit, sur des macrophages murins, des RFcε dont l'affinité est inférieure de plusieurs \log_{10} à celle des RFcε mastocytaires ($K_a \approx 10^6$ à $10^7 M^{-1}$ pour les IgE monomériques, 10^7 à $10^8 M^{-1}$ pour les IgE dimériques). Des récepteurs analogues ont ensuite été décrits sur les monocytes humains, les éosinophiles, les plaquettes, les cellules NK (*natural killer*), les lymphocytes B puis les lymphocytes T activés. Les RFcε exprimés par ces différentes cellules partagent des motifs antigéniques, de sorte qu'on a proposé de regrouper en une même classe les RFcε-2, ces récepteurs de faible affinité, par opposition aux récepteurs de forte affinité ou RFcε-1 [2]. Les RFcε-2 de la lignée lymphoblastoïde humaine RPMI 8866 sont codés par un seul gène n'appartenant pas à la superfamille des Ig. L'analyse de la séquence d'acides aminés déduite de la séquence nucléotidique de l'ADNc correspondant a mis en évidence une analogie avec une lectine (un récepteur pour les asialo-glycoprotéines) des cellules

hépatiques [3-5]. La forme soluble des molécules se combinant à la région Fc des IgE a été décrite par K. Ishizaka sous le terme d'*IgE-binding factor* (IgE-BF), en référence à l'immunoglobulin-binding factor (IBF), identifié cinq ans auparavant par W.H. Fridman. L'IgE-BF ainsi mis en évidence est produit par les cellules T de rats infestés par le nématode *Nippostrongylus brasiliensis* [6] ou de malades atteints du syndrome dit « Hyper-IgE » [7]. Il peut être produit par des cellules T normales, activées *in vitro* de façon appropriée et par des cellules d'hybridomes T murins et humains, en réponse à une stimulation par des IgE. Son affinité sélective pour l'IgE permet de le purifier par chromatographie d'affinité et de le détecter par inhibition de rosettes IgE. Cette glycoprotéine de 15-30 kDa possède en outre des propriétés régulatrices capables de modifier la production d'IgE lors d'une réponse secondaire *in vitro* [7]. Récemment, des produits répondant à la définition fonctionnelle de l'IgE-BF ont été identifiés dans le surnageant de culture de cellules du lymphome B humain RPMI 8866. Ces IgE-BF sont traduits à partir du même ARNm que les RFcε [4-5]. Les IgE-BF d'origine T [IgE-BF_(T)] et B [IgE-BF_(B)] partagent des déterminants antigéniques avec les RFcε-2 mais l'IgE-BF_(B) possède également des épitopes absents de l'IgE-BF_(T). L'IgE-BF_(T) produit par un hybridome T de rat est codé par un seul gène. L'ADNc correspondant ne possède aucune homologie de séquence avec le gène humain codant pour les RFcε de RPMI 8866 ni avec les gènes d'Ig. Il est par contre homologue à un gène rétroviral codant pour les particules A intracisternales* [8]. IgE et molécules se combinant

* Les particules A intracisternales sont des structures intracytoplasmiques définies par leur morphologie en microscopie électronique (type A) et codées par des séquences nucléotidiques rétrovirales répétitives, contenues dans le génome de souris.

aux IgE, chacune sous forme soluble et membranaire, peuvent donc interagir deux à deux selon le schéma théorique :



Les premiers éléments en faveur d'un effet régulateur de ces interactions remontent aux observations selon lesquelles les Ig d'un isotype donné contrôlent la production d'anticorps du même isotype. Vers la même époque, il apparaissait que certains lymphocytes T de rats (immunisés) ou de souris (normales) étaient capables de réguler sélectivement la production d'IgE et de rendre compte du phénotype bon ou mauvais producteur d'IgE de souris de laboratoire. On peut aujourd'hui intégrer ces observations dans un modèle de circuit isotypique élémentaire (*figure 1, page suivante*). Les IgE sécrétées par les cellules B peuvent être « reconnues » par des lymphocytes T régulateurs qui expriment des RFcε. L'interaction IgE-RFcε induit la production d'IgE-BF par les cellules T. A son tour, l'IgE-BF_(T), en se combinant aux IgE membranaires des cellules B, peut réguler la synthèse d'IgE. L'IgE-BF_(B) agit sans doute de façon semblable, peut-être même comme un facteur autocrine. Quant à la nature et au degré de l'effet régulateur, ils sont la résultante d'un faisceau de mécanismes de contrôle agissant sur les éléments du circuit isotypique.

Cascades de lymphokines

Le second ordre de contrôle s'exerce sur les ligands des IgE : il module l'expression des RFcε et la production d'IgE-BF. Il est le plus souvent indirect et met en jeu plusieurs cascades de lymphokines régulatrices. Celles-ci peuvent être déclenchées par l'IgE elle-même, par des microorganismes ou au cours des processus d'activation cellulaire.

RÉFÉRENCES

1. Metzger H, Kinet JP, Perez-Montfort R, Rivray B, Wark SA. A tetrameric model for the structure of the mast cell receptors with high affinity for IgE. *Prog Immunol* 1983 ; 5 : 493-501.
2. Capron A, Dessaint JP, Capron M, Joseph M, Ameiser JC, Tonnel AB. From parasites to allergy : a second receptor for IgE. *Immunology Today* 1986 ; 7 : 15-8.
3. Kikutani H, Invi S, Sato R, *et al.* Molecular structure of human lymphocyte receptor for immunoglobulin E. *Cell* 1986 ; 47 : 657-65.
4. Lüdin C, Hofstetter H, Sarfati M, *et al.* Cloning and expression of the cDNA coding for a human lymphocyte IgE receptor. *EMBO J.* 1987 ; 6 : 109-14.
5. Ikuta K, Takami M, Won Kim C, *et al.* Human lymphocyte Fc receptor for IgE : sequence homology of its cloned cDNA with animal lectins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 819-23.
6. Ishizaka K. Regulation of IgE synthesis. *Annu Rev Immunol* 1984 ; 2 : 159-82.
7. Leung DYM, Geha RS. The role of T cells and their soluble products in the regulation of human IgE synthesis. *Lymphokines* 1985 ; 12 : 161-78.
8. Martens C, Huff TH, Jardieu P, *et al.* cDNA clones encoding IgE-Binding Factors from a rat-mouse T cell hybridoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 2460-64.
9. Spiegelberg HL. Structure and function of Fc receptors for IgE on lymphocytes, monocytes and macrophages. *Adv Immunol* 1984 ; 35 : 61-88.
10. Lee WT, Conrad DH. Murine B cell hybridomas bearing ligand-inducible Fc receptors for IgE. *J Immunol* 1986 ; 136 : 4573-80.
11. Marcelletti J, Katz DH. Fc ϵ lymphocytes and regulation of the IgE antibody system. *J Immunol* 1984 ; 133 : 2821-51.

L'IgE induit donc la production d'IgE-BF par les lymphocytes T. Elle stimule également l'expression des RF ϵ non seulement des cellules T mais aussi, de façon générale, celle des RF ϵ -2 portés par les lymphocytes B, les macrophages ou les éosinophiles. La corrélation observée entre une fréquence augmentée des cellules RF ϵ (+) et une concentration élevée d'IgE circulantes chez les malades atteints de syndrome hyper-IgE [7], par exemple, et chez les animaux parasités par *N. brasiliensis* [6] ou porteurs de plasmocytomes sécrétant des IgE [9], a pu être confirmée expérimentalement. *In vivo*, l'injection d'IgE monoclonale purifiée ou, *in vitro*, l'incubation avec de l'IgE pendant 24 heures, augmentent la fréquence des cellules lymphoïdes formant des rosettes IgE. Un effet direct de l'IgE sur les cellules a pu être mis en évidence dans plusieurs modèles expérimentaux utilisant des cellules monoclonales, donc homogènes. Le phénomène est provoqué par des IgE agrégées ou complexées. Il requiert une synthèse protéique. Au moins sur les hybridomes B murins, il correspond à un accroissement du nombre de sites par cellule, sans modification de leur affinité [10]. Le mécanisme moléculaire de cette induction n'a pas été déterminé et une stimulation de la synthèse ou un ralentissement du

catabolisme des RF ϵ sont également plausibles. La situation est plus complexe lorsqu'on s'adresse à des populations lymphoïdes hétérogènes où des mécanismes indirects prennent le pas sur les effets directs de l'IgE. Ainsi, le groupe de D. Katz a démêlé un échec d'interactions complexes entre cellules B et cellules T dans la régulation de l'expression des RF ϵ lymphocytaires [11]. A côté de l'induction directe de RF ϵ sur les cellules B et T par des IgE agrégées, l'IgE monomérique induit la production, par les cellules B, d'un *IgE-induced regulator* ou EIR_(B) capable (a) de stimuler l'expression des RF ϵ sur les cellules B, (b) d'induire la production, par des cellules T Ly 2(+), d'un EIR_(T) qui stimule l'expression des RF ϵ sur les lymphocytes T et (c) d'induire la production, par des cellules T Ly 1(+), d'une autre lymphokine, le *suppressor factor of allergy* (SFA), capable d'inhiber les réponses IgE. Une seconde vague de lymphokines est alors induite, les *enhancing effector molecules* (EEM), produites par des cellules T Ly2(+) stimulées par l'EIR_(T) et les *suppressing effector molecules* (SEM), produites par des cellules Ly1(+) (T ou B) stimulées par le SFA. EEM et SEM sont des IgE-BF qui dépriment l'expression des RF ϵ par les lymphocytes B. Cette cascade ne rend compte que d'une réalité

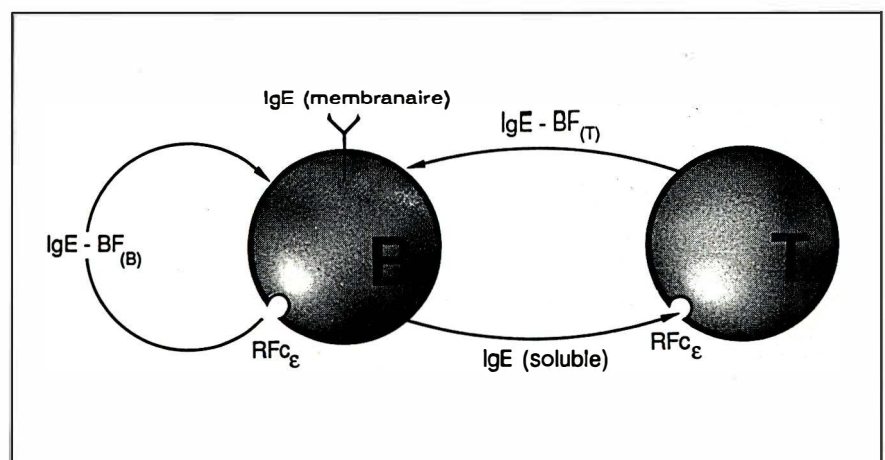


Figure 1. **Le circuit isotypique IgE.** B et T : lymphocytes B et T. Pour la signification des autres abréviations, se reporter au glossaire et au texte.

expérimentale, et sans doute n'est-elle pas absolument exacte. Elle n'en souligne pas moins que l'expression des RFc ϵ sur les lymphocytes, et donc l'aptitude de ces cellules à répondre à une stimulation par des IgE, n'est pas un caractère phénotypique stable, mais dépend de facteurs multiples de l'environnement.

Entre autres facteurs exogènes, les microorganismes, parasites, bactéries ou virus, interfèrent activement avec les réponses IgE. Il est bien connu que les helminthiases s'accompagnent d'une élévation importante de la concentration des IgE sériques et ce phénomène est couramment exploité au laboratoire pour stimuler les réponses IgE des animaux d'expérience. Chez des rats infestés par *N. brasiliensis*, l'augmentation de la fréquence des lymphocytes T RFc ϵ (+) s'accompagne de la production d'IgE-BF. Surtout, la

nature de l'IgE-BF varie selon le stade de l'infestation. L'IgE-BF produit par les lymphocytes de rats infestés depuis une semaine supprime une réponse IgE *in vitro* alors que l'IgE-BF produit par les lymphocytes de rats infestés depuis deux semaines stimule la production d'IgE. En fait, *IgE-potentiating factor* (IgE-PF) et *IgE-suppressing factor* (IgE-SF) sont deux formes plus ou moins glycosylées d'une même glycoprotéine [6, 12]. Une même cellule d'hybridome T murin ou d'hybridome T humain est capable de produire l'une ou l'autre forme d'IgE-BF et l'on peut orienter la production d'IgE-BF vers la forme IgE-PF, fortement N-glycosylée en favorisant la synthèse de lysolécithine (par des agents activant la phospholipase A2 par exemple), qui stimule l'activité des N-glycosyltransférases, ou vers la forme IgE-SF, faiblement N-

glycosylée, en diminuant la production de lysolécithine [6]. A la différence de cet IgE-BF_(T) de rat ou d'homme, l'IgE-BF_(H) humain produit par RPMI 8866 est doué de propriétés potentiatrices sans être pour autant N-glycosylé (J. Yodoi, communication personnelle). Dans le modèle étudié par K. Ishizaka, la glycosylation de l'IgE-BF_(T) est sous la dépendance de deux autres lymphokines, mises en évidence grâce à des adjuvants bactériens. Certaines bactéries, ou des produits bactériens plus ou moins purifiés, modifient les réponses anticorps et particulièrement les réponses IgE. Ainsi, l'adjuvant complet de Freund (contenant des bacilles de Koch) est-il un mauvais adjuvant pour les réponses IgE, qu'il déprime même, tandis que *Bordetella pertussis* favorise les réponses IgE. Le premier adjuvant induit la production, par des lymphocy-

GLOSSAIRE

Portion Fc : région constituée par les deux (cas des IgG et des IgA) ou les trois (cas des IgM et des IgE) domaines constants C-terminaux des chaînes lourdes d'immunoglobulines. La portion Fc porte les épitopes distinguant les différents isotopes (classes et sous-classes) d'immunoglobulines.

RFc : récepteurs pour la portion Fc des immunoglobulines des différentes classes. RFC γ , RFC α , RFc ϵ RFc μ et RFc δ : récepteurs pour la portion Fc des IgG, des IgA, des IgE, des IgM et des IgD respectivement.

IBF : immunoglobulin-binding factors. Lymphokines capables de se combiner à la portion Fc des immunoglobulines. IgG-BF, IgA-BF, IgE-BF : IBF se liant aux IgG, au IgA et aux IgE respectivement. Ces facteurs peuvent stimuler ou

déprimer la synthèse des immunoglobulines par les cellules B. IgE-PF : IgE-BF potentiateur de la synthèse d'IgE ; IgE-SF : IgE-BF suppresseur de la synthèse d'IgE. **GEF, GIF** : *glycosylation-enhancing factor, glycosylation-inhibiting factor*. Lymphokines, produites par des lymphocytes T, régulant la glycosylation des IgE-BF.

EIR : *IgE-induced regulants*. Lymphokines produites par des cellules B (EIR_B) ou T (EIR_T), régulant l'expression des RFc ϵ et la sécrétion d'autres lymphokines régulant elles-mêmes la synthèse d'IgE.

SFA : *suppressor factor of allergy*. Lymphokine T induite par les EIR_T et supprimant les réponses IgE.

EEM, SEM : *enhancing effector molecules et suppressing effector molecules*. Lymphokines induites par le SFA et dépri-

mant l'expression des RFc ϵ . **IFN** : interféron(s). Cytokines antivirales douées par ailleurs d'effets immunomodulateurs.

IL2 : interleukine 2 : facteur de croissance induisant la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B.

BSF1 ou IL4, BCGF : *B cell stimulating factor*, ou interleukine 4, *B cell growth factor* : facteurs de croissance pour les lymphocytes B.

Ly 1, Ly 2 : marqueurs de surface des lymphocytes murins, dont l'expression est corrélée avec les activités biologiques de différentes sous-populations. Ly 1 est porté par les lymphocytes T auxiliaires, les lymphocytes T responsables des réactions d'hypersensibilité retardée, une sous-population de cellules B. Ly 2 est porté par les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T suppresseurs.

RÉFÉRENCES

12. Martens C, Jardieu P, Trounstein M, Stuart SG, Ishizaka K, Moore KW. Potentiating and suppressive IgE-Binding Factors are expressed by a single cloned gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 809-13.
 13. Yodoi J, Hirashima M, Bloom BR, Ishizaka K. Formation of IgE-Binding Factors by rat lymphocytes. I. Induction of IgE-Binding Factors by poly I : C and interferon. *J Immunol* 1981 ; 127 : 1579-85.
 14. Gordon J, Webb AJ, Walker L, et al. Two surface antigens, CD23 (p45) and a novel p50 molecule, deliver distinct progression signals to activated B lymphocytes. *Third International Conference on Human Leucocyte Differentiation Antigens*. Oxford : Abstract book, 1986 : 57.
 15. Daëron M, Fridman WH. Fc receptors as regulatory molecules. Seventh Immunology Forum. *Annales de l'Institut Pasteur/Immunologie* 1985 ; 136C : 383-437.
 16. Daëron M, Yodoi J, Neauport-Sautès C, Moncuit J, Fridman WH. Receptors for immunoglobulin isotypes (FcR) on murine T cells. I. Multiple FcR expression on T lymphocytes and hybridoma T cell clones. *Eur J Immunol* 1985 ; 15 : 662-7.
 17. Löwy I, Brézin C, Neauport-Sautès C, Thèze J, Fridman WH. Isotype regulation of antibody production : T cell hybrids can be selectively induced to produce IgG1 and IgG2 subclass-specific suppressive Immunoglobulin-Binding Factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 2323-7.
 18. Yodoi J, Adachi M, Teshigawara M, Miyama-Inaba T, Masuda T, Fridman WT. T cell hybridomas coexpressing Fc receptors (FcR) for different isotypes. II. IgA-induced formation of suppressive IgA-Binding Factors by a murine T hybridoma bearing Fc γ R and Fc α R. *J Immunol* 1983 ; 131 : 303-10.
 19. Daëron M, Neauport-Sautès C, Yodoi J, Moncuit J, Fridman WH. Receptors for immunoglobulin isotypes (FcR) on murine T cells. II. Multiple FcR induction on hybridoma T cell clones. *Eur J Immunol* 1985 ; 15 : 668-74.
 20. Daëron M, Ishizaka K. Induction of Fc ϵ -receptors on mouse macrophages and lymphocytes by homologous IgE. *J Immunol* 1986 ; 136 : 1612-9.
 21. Norman PS. Immunotherapy. *Prog Allergy* 1982 ; 32 : 318-46.
 22. Fridman WH, Daëron M, Amigorena S, Raboutin-Combe C, Neauport-Sautès C. Bases for an isotypic network. *Mol Immunol* 1986 ; 23 : 1141-8.
- tes T, d'un *glycosylation-inhibiting factor* (GIF) qui, en inhibant la phospholipase A2, diminue la production de lysolécithine et favorise donc la production d'IgE-SF, faiblement N-glycosylé. Le second adjuvant induit la production, par d'autres lymphocytes T, d'un *glycosylation-enhancing factor* (GEF) qui stimule la production de lysolécithine par l'intermédiaire d'une cascade enzymatique qui, en fin de compte, inactive un inhibiteur endogène de la phospholipase A2 et favorise donc la production d'IgE-PF, fortement N-glycosylé [6]. Ces lymphokines produisent apparemment les mêmes effets sur le produit de sécrétion de cellules transfectées par le gène d'IgE-BF_(T) murin [12].
- Une autre lymphokine a été mise en évidence par D. Katz dans le sérum d'animaux traités par de l'adjuvant complet de Freund. Il s'agit du SFA. Nous avons déjà rencontré cette molécule dans la cascade initiée par l'interaction de l'IgE avec des cellules B. En effet, comme le GEF ou le GIF, le SFA peut être libéré par des lymphocytes activés de différentes manières. L'ADNc codant pour le SFA humain a été cloné et séquencé. Il n'est homologue à rien de connu. Le SFA recombinant est capable, en quantité infinitésimale, de supprimer une réponse IgE *in vivo*. Son mécanisme d'action est inconnu mais son effet est spécifique des IgE.
- Quant aux infections virales dont on sait l'effet aggravant sur les manifestations allergiques respiratoires, elles aussi interfèrent avec l'expression des RFc ϵ et la production d'IgE-BF. Au cours d'une infection virale, les cellules du système immunitaire produisent différents interférons (IFN). Parmi leurs multiples activités biologiques, les IFN sont doués d'effets inducteurs pour les RFc ϵ et l'IgE-BF, dont ils n'affectent pas la glycosylation [13]. Les IFN produisent donc les mêmes effets que l'IgE, avant que l'IgE ne commence à être synthétisée. Enfin, l'intégration d'un génome viral dans un lymphocyte est peut-être également un facteur déterminant. Ainsi, la transformation de cellules B par le virus d'Epstein-Barr ou de cellules T par un virus humain de la leucémie à cellules T induit des RFc ϵ . Mais on ignore si ceci découle directement de la traduction de messages viraux ou indirectement des modifications de l'aptitude de la cellule à proliférer.
- Prolifération cellulaire et expression de RFc ϵ par les lymphocytes sont en effet associées. Une activation, par un antigène ou un mitogène, stimule la multiplication des cellules et provoque l'expression des RFc, dont les RFc ϵ . En dehors des lignées tumorales, lymphomes ou hybridomes T, les lymphocytes T n'expriment de RFc ϵ décelables qu'après une activation convenable et les premiers IBF décrits ont été produits par des cellules T alloactivées*.
- L'induction de RFc ϵ et d'IgE-BF par des lymphocytes T de maladies allergiques requiert non seulement des IgE humaines mais aussi l'allergène spécifique ou de l'interleukine 2 (IL-2). Récemment, plusieurs laboratoires ont rapporté que l'expression de RFc ϵ par des lymphocytes B humains pouvait être induite par des facteurs de croissance. Ainsi, le *B cell-stimulating factor-1* (BSF-1) humain (ou interleukine 4, IL-4) induit l'expression de RFc ϵ sur des cellules B mais pas sur des cellules T. Cette expression passe par l'induction d'un ARNm s'hybridant avec l'ADNc codant pour les RFc ϵ de RPMI 8866 [3]. Une relation plus étroite encore entre RFc ϵ des cellules B et facteurs de croissance a été récemment décrite. CD23 est un antigène d'activation des lymphocytes B humains, défini par un anticorps monoclonal. Il est porté par une molécule de 45 kDa qui sert de récepteur non seulement pour un facteur de croissance produit par des cellules T, le *B-cell growth factor* (BCGF) de faible poids

* Les cellules alloactivées sont des cellules stimulées par des antigènes d'histocompatibilité allogéniques (exprimés par des individus non apparentés mais d'une même espèce).

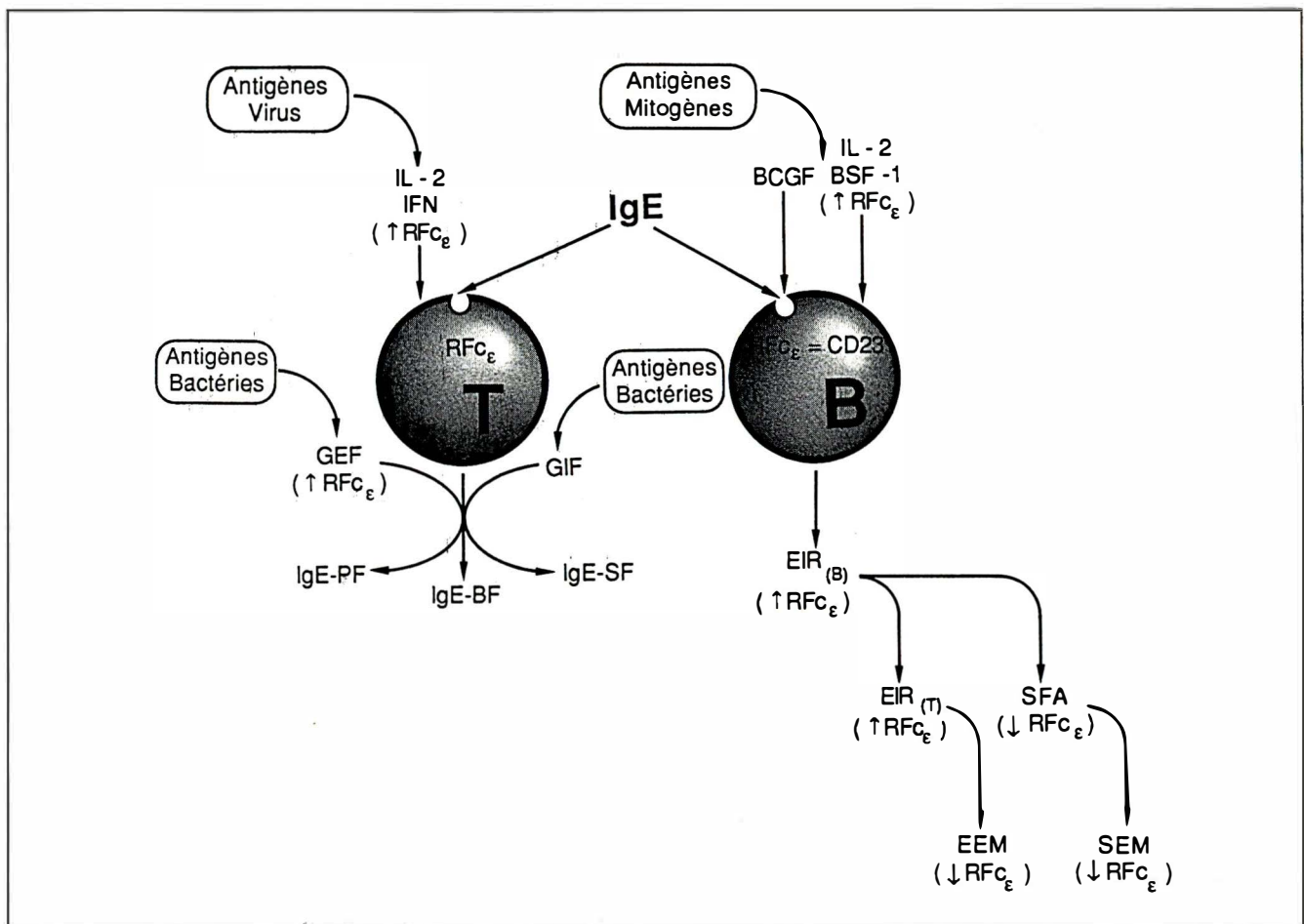


Figure 2. **Cascade de lymphokines impliquées dans la régulation de la synthèse d'IgE.** Entre parenthèses sont précisés les effets — stimulation (↑) ou dépression (↓) — des lymphokines sur l'expression des RFc_ε. Pour la signification des abréviations, voir le glossaire (page 533) et le texte.

moléculaire, mais également pour l'IgE humaine [3, 14]. En outre, un fragment de clivage de 30 kDa, libéré par ce récepteur, se comporte comme un facteur de croissance autocrine pour la cellule B [14].

Il paraît hasardeux aujourd'hui d'intégrer l'ensemble de ces résultats dans un schéma fonctionnel cohérent (figure 2). Tout au plus peut-on voir s'esquisser deux voies parallèles mais distinctes de régulation de l'expression des RFc_ε (et de la production d'IgE-BF) par les lymphocytes T et B respectivement. Les RFc_ε exprimés par ces deux types cellulaires sont antigéniquement dissemblables. Ils sont codés par des gènes sans homologie entre eux. La régulation de

leur expression implique des événements différents. La sécrétion d'IgE-BF_(T) requiert une induction par l'IgE ou un IFN ; rien n'indique qu'elle dérive du clivage des RFc_ε des cellules T. Au contraire, la sécrétion d'IgE-BF_(B) peut être constitutive ; l'IgE-BF_(B) est un fragment des RFc_ε des cellules B et les deux molécules utilisent les mêmes transcrits d'ARNm. Enfin, RFc_ε des cellules B et IgE-BF_(B) sont directement associés aux processus régulant la prolifération cellulaire. Quel que soit le degré d'inexactitude de cette tentative d'ordonner les faits, celle-ci montre combien les éléments clés du circuit isotypique sont chacun intriqués dans toutes sortes de cascades

régulatrices. Elle suggère que le circuit isotypique ne peut fonctionner que de façon coordonnée avec les autres systèmes de régulation.

Réseau isotypique

Le troisième ordre de contrôle est constitué par la coordination des différents circuits isotypiques fonctionnant en parallèle. Des circuits analogues au circuit isotypique IgE existent pour les autres classes d'Ig. Un circuit isotypique IgG, impliquant RFc_γ et IgG-BF et régulant la production des différentes sous-classes d'IgG, un circuit isotypique IgA, impliquant RFc_α et IgA-BF et régulant la production des IgA et même un

tout récent circuit isotypique IgD, impliquant RFc δ et IgD-BF, peuvent être construits sur le même schéma à partir des données publiées par différents laboratoires [15]. Or, plusieurs observations suggèrent qu'un mécanisme de coordination inter-isotypique lie ces différents circuits. D'une façon générale, il semble que la modification de la concentration d'une des classes d'Ig affecte, souvent en sens opposé, une ou plusieurs autres classes. Ainsi, par exemple, un pic d'Ig monoclonales, dans un myélome, est en général associé à un effondrement des autres classes d'Ig sériques ; on observe dans certains déficits sélectifs en IgA une élévation des IgE sériques ; l'injection d'IgG normales peut, dans une certaine mesure, corriger des syndromes hyper-IgE ; l'extinction d'une réponse IgE expérimentale, précoce et transitoire, coïncide avec le développement de la réponse IgG. De fait, il existe une double liaison entre circuits isotypiques. La pre-

mière est anatomique ; elle est constituée par la coexistence, sur un même lymphocyte T, de RFc pour les différents isotypes [16]. L'expression des RFc n'est pas clonale et chaque cellule est susceptible d'être stimulée par toutes les classes d'Ig et de discriminer les signaux qu'elle reçoit. Ainsi, les cellules d'un même hybride T produisent-elles de l'IgG1-BF en réponse à une stimulation par des IgG1, de l'IgG2-BF en réponse à des IgG2 [17] ou de l'IgA-BF en réponse à des IgA [18]. La seconde liaison entre circuits est fonctionnelle. Elle repose sur l'observation que, pour une même cellule, la mise en activité d'un des circuits a pour conséquence d'une part d'accroître la réceptivité pour l'isotype correspondant [19] et, d'autre part, de diminuer la réceptivité pour d'autres isotypes. En conséquence, une cellule pluripotente se voit imposer une restriction isotypique fonctionnelle par les Ig environ-

nantes. Ainsi, l'induction de RFc ϵ et d'IgE-BF par des IgE diminue l'expression des RFc γ [20], de même l'induction de RFc α et d'IgA-BF par des IgA [18]. Réciproquement, la présence d'IgG empêche les IgE d'induire RFc ϵ et IgE-BF [20]. Sans doute ceci explique-t-il que l'augmentation de fréquence des lymphocytes RFc ϵ (+), observée dans les syndromes hyper-IgE et dans les eczemas atopiques sévères, s'accompagne d'une diminution de la fréquence des lymphocytes RFc γ (+) [9], ou même que ce rapport revienne à la normale lorsqu'au cours de la désensibilisation spécifique des malades allergiques, se développe une réponse IgG qui remplace la réponse IgE [21]. Les circuits isotypiques se rencontrent donc et leur fonctionnement coordonné explique peut-être en partie que les proportions relatives des isotypes produits à différents moments au cours d'une réponse anticorps ne sont pas laissées au hasard. On

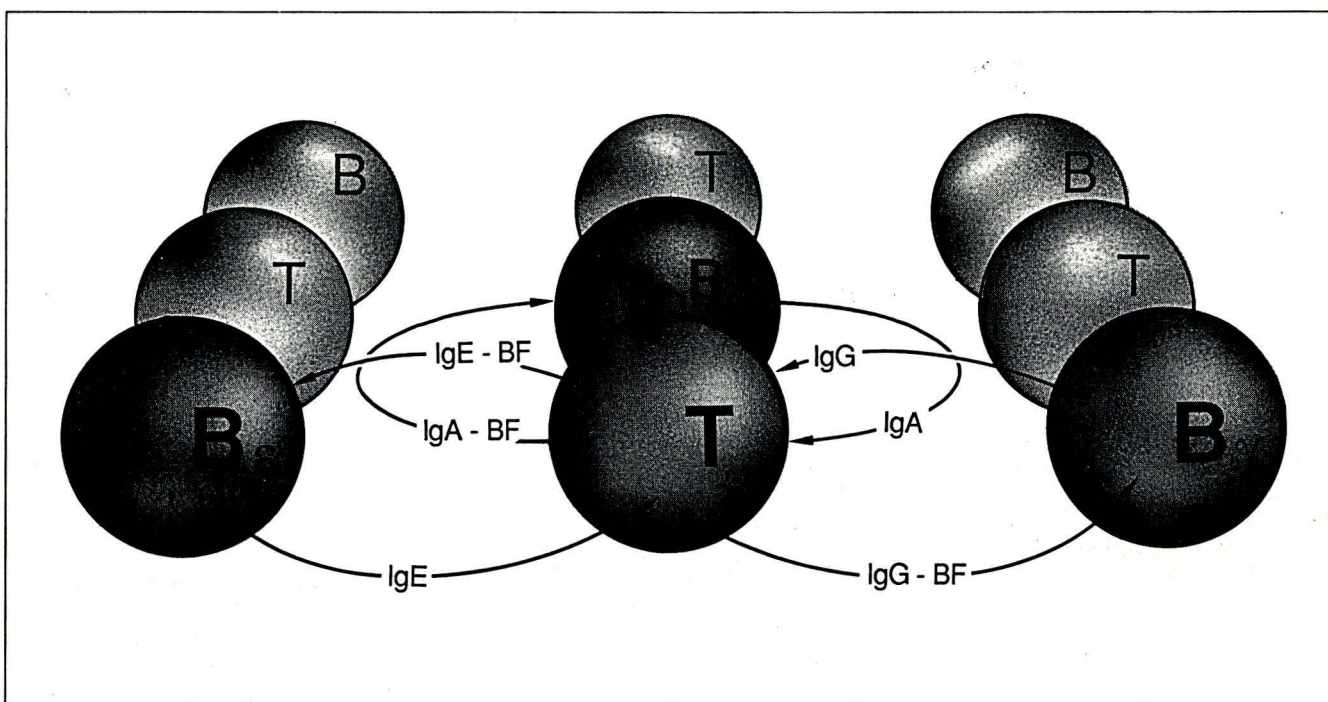


Figure 3. **Fragment de réseau isotypique.** La cellule T centrale est engagée dans trois circuits isotypiques IgE, IgA et IgG, impliquant des cellules B ϵ , B α et B γ respectivement. Les autres cellules B et T, en arrière-plan, indiquent que d'autres circuits peuvent s'intriquer avec les précédents, tissant le réseau isotypique fonctionnel.

peut alors concevoir l'ensemble des interactions entre isotypes et molécules se combinant aux isotypes comme un réseau fonctionnel dont les circuits isotypiques constitueraient les mailles (figure 3). Ce réseau isotypique fonctionnel est lui-même contenu dans un réseau isotypique formel. En effet, les éléments de chaque circuit sont ubiquitaires : les Ig circulent dans tout l'organisme et des IBF ont été mis en évidence dans le sérum ; les cellules portant des RFc débordent largement le système immunitaire. Par ailleurs, les éléments de chaque circuit sont dégénérés : un grand nombre de RFc (les RFc γ 1/ γ 2b/ ϵ des macrophages murins ou les RFc γ 1/ γ 3/ γ 4 des monocytes humains, par exemple) se lient à plusieurs isotypes ; par leur région Fc, les Ig interagissent avec d'autres molécules biologiquement actives, comme des composants du complément et des facteurs rhumatoïdes dont on sait qu'ils sont produits, parmi les anticorps anti-idiotypes, au cours d'une réponse immunitaire normale ; par leur région Fab, elles sont directement engagées dans le réseau idiotypique. De proche en proche, le réseau isotypique formel peut donc s'étendre en direction des autres systèmes physiologiques, jusqu'aux parasites et aux bactéries portant des RFc. Son équilibre dépendra, en fin de compte, des pressions internes exercées par les circuits isotypiques, mais aussi des pressions externes exercées par les différents systèmes d'homéostasie et des perturbations venant de l'extérieur de l'organisme. C'est du moins l'hypothèse que nous proposerons [22].

Conclusion

La synthèse des IgE est soumise au contrôle du circuit isotypique, lui-même contrôlé d'une part par une cascade de lymphokines régulant chaque élément du circuit et, d'autre part, par un réseau isotypique, asservissant les différents circuits entre eux et en équilibre avec les autres réseaux régulateurs

de l'organisme. Cette dissection des boucles de régulation et, à terme, la compréhension de leur organisation ne sauraient être sans conséquences thérapeutiques. On peut en effet concevoir qu'aux différents niveaux de régulation correspondent autant de dérégulations possibles. Leur identification et l'évaluation de leur responsabilité dans les syndromes observés en clinique seraient une première étape vers un traitement étiologique.

Une anomalie du circuit isotypique IgE proprement dit peut se concevoir comme un défaut de reconnaissance des IgE par les cellules T, une anomalie de la production des IgE-BF, un trouble de la sensibilité des cellules B à l'IgE-BF. Sans doute disposera-t-on rapidement d'IgE-BF recombinant produit par génie génétique. Quelles en seraient les indications ?

Il serait vain ici de détailler les multiples anomalies possibles des cascades de lymphokines agissant sur les éléments du réseau. Il reste que les lymphokines clonées seront de plus en plus nombreuses dans les prochaines années. Là également, les indications dépendront de l'étiologie, mais on peut facilement imaginer un traitement in vitro des lymphocytes de malades par la lymphokine appropriée, suivi de la réinjection des cellules traitées, selon un protocole semblable à celui déjà utilisé pour traiter certains cancers par des *lymphokine-activated killer cells* (LAK)*.

Une anomalie du réseau isotypique, enfin, pourrait constituer la cause première de certaines affections. L'anomalie, sans doute, serait plus difficile à cerner. Mais peut-être cette difficulté serait-elle compensée par la possibilité d'agir non plus directement sur une cible plus ou moins facilement accessible mais sur une maille adjacente du réseau. Pour cela, il nous faut encore explorer les circuits, remonter le cours des cascades, cartographier le réseau ■

* Voir nouvelle de W.H. Fridman dans *m/s* n° 8, vol. 3, p. 490.

Summary

IgE antibodies are produced in minute amounts probably because they are maintained under the strict control of several intricate regulatory mechanisms. Among these, one may distinguish three orders of controls. An elementary *isotypic circuit*, built on the interactions between soluble and membrane IgE, and soluble and membrane IgE-binding molecules, directly regulates IgE synthesis by B cells. IgE-binding molecules, i.e. Fc ϵ receptors and IgE-binding factors, are themselves controlled by a series of *lymphokine cascades*, which modulate quantitatively and qualitatively the activity of the circuit. Different isotypic circuits, corresponding to different classes of immunoglobulins, are coordinated by means of an *isotypic network*, itself connected to other homeostatic systems. This integrated view of isotypic regulation might have therapeutic consequences.

Remerciements

Une importante contribution à cette revue, par des discussions et des critiques, a été apportée par le Dr Wolf H. Fridman. Les illustrations ont été réalisées par Amar Chaouche. La dactylographie et la mise en page du manuscrit ont été assurées par Isabelle Lefranc.

TIRÉS A PART

M. Daéron : laboratoire d'immunologie cellulaire et clinique, Inserm, U. 255, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris.