



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 (2016) xxx–xxx

Note brève

Basophiles et auto-immunité

Basophils and autoimmunity

B. Dema^a, C. Pellefigues^a, Y. Lamri^a, F. Jouan^a, C. Lohéac^a, N. Chavarot^a, C. Bidault^a,
F. Marquet^a, M. Jablonski^b, J.M. Chemouny^{a,b}, T. Papo^{a,c}, K. Sacré^{a,c}, E. Daugas^{a,b}, N. Charles^{a,*}

^a Centre de recherche sur l'inflammation, faculté de médecine site Bichat, laboratoire d'excellence Inflamex, DHU FIRE, Inserm UMR1149, CNRS ERL8252, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 16, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

^b Department of nephrology, faculté de médecine site Bichat, DHU FIRE, hôpital Bichat, université Paris Diderot, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

^c Department of internal medicine, faculté de médecine site Bichat, DHU FIRE, hôpital Bichat, université Paris Diderot, Assistance publique–Hôpitaux de Paris, 75018 Paris, France

Reçu le 5 février 2016 ; accepté le 14 mars 2016

Mots clés : Basophiles ; Auto-immunité ; Lupus systémique érythémateux ; IgE ; Auto-anticorps

Keywords: Basophils; Autoimmunity; Systemic lupus erythematosus; IgE; Autoantibodies

Le rôle des basophiles a longtemps été considéré comme étant limité à celui de cellules effectrices dans les allergies et la lutte anti-parasitaire. Leur faible représentation dans la circulation (moins de 1 % des leucocytes), leur absence des tissus en condition homéostatique et l'absence d'outils (marqueur de surface spécifique, lignée cellulaire mature, souris déficientes en basophile...) ont grandement limité leur étude en dehors du cadre des allergies au siècle dernier. Le développement de la cytométrie en flux, l'identification de combinaisons de marqueurs de surface, la génération d'anticorps monoclonaux spécifiques des basophiles et celle de lignées de souris déficientes en basophile de manière inductible ont permis de décrire un grand nombre de fonctions effectrices et immuno-régulatrices des basophiles au cours des dix dernières années [1]. Si la production d'histamine et/ou d'interleukine 4 (IL-4) restent au centre de toutes les fonctions décrites des basophiles, les avancées récentes dans la compréhension de ce compartiment cellulaire ont permis, d'une part, de décortiquer les mécanismes par lesquels les basophiles pouvaient être impliqués dans les réponses secondaires aux parasites, dans le développement des allergies ainsi que dans leurs phases

aiguës et chroniques, et d'autre part, de démontrer leur puissant rôle immuno-modulateur qui les définit comme acteurs centraux dans le développement et l'amplification de pathologies auto-immunes telles que l'urticaire chronique idiopathique, les œsophagites à éosinophiles, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou encore le lupus érythémateux systémique [2]. Les approches thérapeutiques utilisées dans ces pathologies sont souvent limitées à des corticothérapies à fortes doses et/ou à de l'immunosuppression non spécifique, entraînant tous les effets secondaires connus de ces traitements. La compréhension du mode d'action des basophiles dans ces pathologies auto-immunes est une source d'espoir pour le développement de thérapies spécifiques qui sont manquantes dans ces maladies.

Les travaux de notre laboratoire se concentrent principalement sur l'implication des basophiles dans le développement et les poussées du lupus systémique érythémateux, principalement dans sa composante rénale encore appelée néphrite lupique. Le rôle des basophiles dans cette pathologie est particulièrement intéressant car, comme pour les maladies allergiques, il implique le récepteur de haute affinité aux fragments Fc des immunoglobulines de type E (FcεRI) et les IgE elles-mêmes (totales et autoréactives), mais il implique également la migration des basophiles dans les organes lymphoïdes secondaires [3].

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune systémique multifactorielle qui affecte principa-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.charles@inserm.fr (N. Charles).

lement des femmes en âge de procréer. La prévalence actuelle est de 20 à 150/100 000. Cette maladie est une source de morbi-mortalité majeure avec une survie à 10 ans de l'ordre de 70 %. Le pronostic de la maladie est conditionné par l'existence, souvent précoce d'une néphropathie lupique qui concerne de 30 à 60 % des patients en fonction des cohortes étudiées. Aucun traitement spécifique au LES et à la néphrite lupique n'est actuellement efficace et seuls les traitements immunosuppresseurs permettent de contrôler les poussées mais au prix d'effets secondaires importants, notamment infectieux [4].

Le LES est considéré comme étant une pathologie des cellules B en raison du principal facteur pathogénique décrit dans cette maladie qui correspond à des auto-anticorps reconnaissant principalement des auto-antigènes nucléaires comme l'ADN double-brin (dsDNA) ou encore des ribonucléoprotéines (RNP). Une fois complexés à leurs cibles et à des facteurs du complément, les complexes immuns ainsi formés vont se déposer dans les organes cibles et entraîner une inflammation chronique pouvant mener à la perte de fonction de l'organe si elle n'est pas traitée [4].

Si l'implication des lymphocytes B et T autoréactifs dans la physiopathologie du LES évidente, des avancées récentes ont permis de montrer l'implication de nombreuses cellules du système immunitaire inné dans l'établissement et l'amplification de la production des auto-anticorps, soit en fournissant des auto-antigènes de manière massive (neutrophiles) ou en induisant une signature inflammatoire systémique via une production d'interféron de type I (cellules dendritiques plasmacytoïdes) [5].

Nous avons démontré récemment que les basophiles étaient impliqués dans le développement de la néphrite lupique dans un modèle murin spontané de lupus (souris *Lyn*^{-/-}). En effet, ces souris développent dès leur plus jeune âge un biais Th2 constitutif IL-4 dépendant, induit par une basophilie et une hyperactivité de leurs basophiles, et dépendant des IgE [6]. Cela les rend très sensibles à tout type de challenge allergique. Plus tard dans leur vie, ces souris développent une pathologie auto-immune imitant le LES humain, et les symptômes rénaux développés par ces souris dépendent de la présence d'IgE et d'IL-4. Ces facteurs donnent aux basophiles les moyens moléculaires d'amplifier la synthèse d'auto-anticorps par les lymphocytes B autoréactifs (via la synthèse d'IL-4, d'IL-6 et une expression membranaire de BAFF [*B cell activating factor*]). La déplétion des basophiles induite chez ces souris montre qu'ils sont en effet indispensables au maintien de titres élevés de complexes immuns dans le sang de ces souris, en régulant le nombre et la différenciation des plasmablastes autoréactifs via leur accumulation dans les ganglions lymphatiques et la rate de ces souris. Les basophiles sont également responsables du maintien de cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-6, IFN- γ , IL-1 β , MCP-1...) dans le rein. Cette étude suggère le rôle central des basophiles et des IgE autoréactives dans la genèse et la chronicité de la glomérulonéphrite lupique [3]. L'état d'activation des basophiles et la présence d'IgE autoréactives chez les patients atteints de LES ont par la suite été vérifiés et associés avec l'activité de la maladie, et plus particulièrement de la néphrite lupique. Nous avons pu montrer que les patients lupiques actifs présentaient une basopénie périphérique, indépendante des traitements, due

à une migration des basophiles dans les organes lymphoïdes secondaires de ces patients (rate et ganglions) [7]. Ces études nous ont permis d'émettre l'hypothèse selon laquelle les basophiles seraient à l'origine d'une boucle d'amplification de la production des auto-anticorps via la maturation plasmocytaire des lymphocytes B autoréactifs et la différenciation Th2 de ces lymphocytes T. Étant donné la corrélation entre les poussées de la maladie et les titres de CIC et d'auto-anticorps sériques, l'activation de ces basophiles pourrait jouer un rôle central dans l'apparition de ces poussées [8]. Une étude plus approfondie sur deux cohortes de patients (une américaine et une française) des titres et de la spécificité des IgE autoréactives nous a récemment permis de démontrer une forte prévalence de celles-ci (plus de 80 % des patients ayant une néphrite lupique active) ainsi que leur valeur pronostique et diagnostique [9]. Des travaux, en cours actuellement, nous permettent également de décrire les mécanismes par lesquels, tant dans notre modèle murin que dans une cohorte de 200 patients lupiques, les basophiles vont s'accumuler dans les organes lymphoïdes secondaires et ainsi agir sur les poussées de la maladie.

Dans d'autres modèles murins spontanés de LES (souris *Fc γ RIIB*^{-/-} et *Fc γ RIIB*^{-/-}*xYaa*), nous avons également pu mettre récemment en évidence le rôle immuno-régulateur majeur des IgE totales dans la pathologie lupique. Comme dans le cas des souris *Lyn*^{-/-}, le croisement de ces souris avec des souris déficientes en IgE nous a permis de démontrer que l'absence d'IgE entraînait un retard dans l'apparition des symptômes rénaux et une survie accrue de ces souris. Cela est associé avec une diminution des plasmablastes autoréactifs et des populations pro-inflammatoires dans les organes lymphoïdes de ces souris. Chez les patients lupiques, les taux d'IgE autoréactives sont associés à l'état d'activation de leurs basophiles et à l'activité de la maladie [10].

L'ensemble de ces travaux nous permet aujourd'hui de clairement étiqueter les IgE et les basophiles comme étant des amplificateurs de la production d'auto-anticorps dans le LES. Ils représentent des cibles thérapeutiques spécifiques prometteuses. Des essais cliniques sur l'utilisation des anticorps monoclonaux anti-IgE (omalizumab) sont actuellement en cours. De plus, la modulation de l'activation des basophiles et des voies inflammatoires qui induisent leur accumulation dans les organes lymphoïdes secondaires représente un axe de recherche pouvant aboutir rapidement à des solutions thérapeutiques pour les patients atteints de LES.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Nous remercions le Pr Renato Monteiro et les Dr. Ulrich Blank et Marc Benhamou (Inserm UMRS 1149) pour leurs avis et leurs commentaires. Nous remercions également le Dr Juan Rivera (NIAMS, NIH) pour son soutien tout au long de ces travaux. Ces travaux ont été financés par l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), par

l'Assistance publique–Hôpitaux de Paris (AP–HP), par le laboratoire d'excellence INFLAMEX, par le DHU FIRE, par le Centre national de la recherche scientifique (CNRS), par le IRP NIAMS/NIH, États-Unis et par des financements de la Mairie de Paris (Emergences 2010), de l'Agence nationale de la recherche (ANR) JCJC SVSE1 2011 BASILE et de la Fondation du Rein.

Références

- [1] Karasuyama H, et al. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:45–69.
- [2] Karasuyama H, Yamanishi Y. Basophils have emerged as a key player in immunity. *Curr Opin Immunol* 2014;31:1–7.
- [3] Charles N, et al. Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of lupus nephritis. *Nat Med* 2010;16(6):701–7.
- [4] Liu Z, Davidson A. Taming lupus—a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med* 2012;18(6):871–82.
- [5] Dema B, Charles N. Advances in mechanisms of systemic lupus erythematosus. *Discov Med* 2014;17(95):247–55.
- [6] Charles N, et al. Lyn kinase controls basophil GATA-3 transcription factor expression and induction of Th2 cell differentiation. *Immunity* 2009;30(4):533–43.
- [7] Charles N, Rivera J. Basophils and autoreactive IgE in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(5):378–87.
- [8] Pellefigues C, Charles N. The deleterious role of basophils in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Immunol* 2013;25(6):704–11.
- [9] Dema B, et al. Autoreactive IgE is prevalent in systemic lupus erythematosus and is associated with increased disease activity and nephritis. *PLoS One* 2014;9(2):e90424.
- [10] Dema B, et al. Immunoglobulin E plays an immunoregulatory role in lupus. *J Exp Med* 2014;211(11):2159–68.