

Molécules d'adhérence et réaction inflammatoire allergique

A.B. TONNEL, S. OUDIN, H. HAMMAD, C. DUEZ

RÉSUMÉ

Quel que soit son lieu d'expression, la réaction inflammatoire allergique est univoque et sa constitution résulte d'un dialogue entre cellules de structure et cellules circulantes qui s'établit au moyen des médiateurs classiques, des cytokines mais aussi des molécules d'adhésion. Celles-ci se regroupent en trois familles, superfamille des immunoglobulines, sélectines, et intégrines et interviennent en couple, avec d'une part des molécules présentes à la surface des leucocytes circulants et d'autre part des molécules présentes sur l'endothélium et l'épithélium. Une grande spécificité de ce couplage, une fine régulation du trafic cellulaire, et une sélectivité d'attraction des différentes populations cellulaires caractérisent leur mise en jeu, avec une cinétique d'expression propre à chacune de ces molécules. La coopération entre endothélium vasculaire et infiltrat inflammatoire, à travers quatre modèles expérimentaux, de même que la coopération entre épithélium bronchique (ou nasal) et cellules inflammatoires, dans son approche clinique et expérimentale, sont ensuite ici exposées.

MOTS-CLÉS : Hypersensibilité – Inflammation/PP – Immunoglobulines – Sélectine – Intégrine.

La réaction inflammatoire allergique est d'expression univoque : qu'elle se développe au niveau du revêtement cutané ou des muqueuses (nasale, bronchique, intestinale) elle se caractérise par un afflux de cellules issues du sang circulant et attirées *in situ* : les éosinophiles, les lymphocytes T et les macrophages. La constitution de cette réaction inflammatoire résulte d'un dialogue entre cellules de structure (vaisseaux, épithélia) et les cellules circulantes. De fait, les cellules communiquent entre elles de multiples

SUMMARY

Adhesion molecules and allergic inflammatory reaction.

– Regardless of its site of expression, the allergic inflammatory reaction always presents constant features, resulting from an interaction between structural cells and circulating cells, mediated by classical mediators, cytokines but also adhesion molecules. There are three families of adhesion molecules: superfamily of immunoglobulins, selectins, and integrins, and they act in pairs, with, on the one hand, molecules present on the surface of circulating leukocytes and, on the other hand, molecules present on the endothelium and epithelium. The activation of these mediators is characterized by highly specific binding, fine regulation of cellular interactions, and selective attraction of the various cell populations, with a specific expression kinetic for each of these molecules. The cooperation between vascular endothelium and inflammatory infiltrate, illustrated by four experimental models, and the clinical and experimental aspects of the cooperation between bronchial (or nasal) epithelium and inflammatory cells are then discussed.

KEY-WORDS : Hypersensitivity – Inflammation/PP – Immunoglobulins – Selectins – Integrins.

façons : par la libération de *médiateurs classiques* qui agissent au niveau loco-régional, par la production de *cytokines* à activité autocrine ou paracrine qui sont libérées et agissent dans le proche environnement de la cellule productrice, et enfin par *contact direct* de cellule à cellule. Dans cette troisième modalité interviennent les *molécules d'adhésion* dont l'expression finement régulée par les cytokines règle la migration et l'infiltration des cellules vers le foyer inflammatoire [9, 10].

I – MOLECULES D'ADHÉSION ET RÉACTION INFLAMMATOIRE

Les molécules d'adhésion interviennent à de multiples niveaux. Elles permettent à un leucocyte :

- 1) d'adhérer transitoirement à l'endothélium vasculaire,
- 2) de migrer à travers les cellules du revêtement endothélial et la membrane basale vers les tissus (muqueuse bronchique ou nasale par exemple),
- 3) puis à un degré de plus, de se fixer à l'épithélium bronchique ou nasal pour y exercer ses effets protecteurs ou cytolytiques.

Au cours de ces dernières années, différentes catégories de molécules d'adhésion ont été identifiées. La spécificité du couplage récepteur-ligand des différentes molécules d'adhésion permet de mieux comprendre la *sélectivité* d'attraction des principales populations cellulaires impliquées dans la réaction inflammatoire allergique.

Ces molécules d'adhésion ont été regroupées en trois grandes familles :

1. Molécules appartenant à la superfamille des immunoglobulines (SFIg) en particulier l'ICAM-1 et 2, et le VCAM-1.

- L'ICAM-1 ou Intercellular Adhesion Molecule-1 est ubiquitaire. Il est présent à la fois sur les leucocytes circulants, sur l'endothélium vasculaire et divers épithélia comme l'épithélium de la muqueuse bronchique. Il est exprimé à l'état basal sur la cellule endothéliale mais son expression est augmentée sous l'effet de diverses cytokines (IL 1 ; TNF α ou Interferon γ). Sous l'action de ces diverses cytokines, l'amplification observée est maximale à la 24^e heure et persiste à long terme, aussi longtemps que la cytokine est présente dans l'environnement cellulaire. Son ligand essentiel est le LFA-1.

- Le VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1) est présent spécifiquement sur la cellule endothéliale. Le VCAM-1 intervient préférentiellement dans les processus d'adhésion des lymphocytes, de l'éosinophile et du basophile aux parois vasculaires. Son ligand essentiel est le VLA-4. L'interaction du VCAM-1 et du VLA-4 est essentielle dans la réaction allergique.

2. Les sélectines. Les sélectines sont probablement les molécules d'adhésion les plus précocement retrouvées dans les phénomènes inflammatoires. Elles ne sont exprimées que si les cellules sont stimulées.

La *E-sélectine* (antérieurement dénommée ELAM-1 pour Endothelial-Leukocyte Adhesion

Molecule-1) est une glycoprotéine de 110 kDa ; elle est exprimée sur la cellule endothéliale après stimulation par l'IL-1, le TNF ou les endotoxines (LPS). Son expression est dépendante d'une néosynthèse protéique, elle est maximale à 4-6 heures et chute rapidement pour rejoindre son niveau de base. Elle n'est donc pas exprimée sur les tissus normaux mais apparaît au niveau de l'endothélium vasculaire lors de la réaction inflammatoire pour une durée courte (4 à 6 heures). Elle intervient préférentiellement dans la migration des neutrophiles et n'a probablement qu'un rôle mineur dans le recrutement des lymphocytes et monocytes [7].

La *P-sélectine* est une autre sélectine importante, présente elle aussi sur la cellule endothéliale, mais également sur les plaquettes. Elle est capable de mobiliser très rapidement à la surface de la cellule, en 5 minutes. L'histamine, par exemple, va provoquer une expression extrêmement rapide de cette P-sélectine à la surface de l'endothélium vasculaire.

3. Les intégrines. Ce sont des glycoprotéines de surface constituées de deux chaînes α et β , susceptibles de s'associer entre elles pour former plusieurs intégrines différentes. Trois grandes classes d'intégrines sont ainsi définies : les VLA 1 à 4 (Very Late Antigen), les β 2-intégrines (LFA 1, Mac 1 et p150-95) et les cyto-adhésines gp11b/IIIa.

La sous-famille des β 2-intégrines (LFA, Mac 1, p150-95) a été très largement étudiée car elle est impliquée dans les interactions leucocyte-leucocyte (en particulier lymphocytes-cellules présentatrices d'antigènes), mais aussi dans les interactions leucocytes-endothélium et leucocytes-épithélium. Le Mac 1 et la molécule p150-95 sont présents sur les macrophages et les granulocytes, alors que le LFA-1 est retrouvé à la fois sur les T et B lymphocytes, les macrophages, les granulocytes et de façon plus générale au niveau des éléments constitutifs de la moelle osseuse et du tissu lymphoïde.

II – LA CASCADE DES INTERACTIONS ENDOTHÉLIUM-LEUCOCYTES

Comment s'effectue cette cascade des interactions entre l'endothélium et les cellules circulantes ? Elle s'effectue par étapes successives qui permettent à une cellule située dans le torrent circulatoire d'adhérer à l'endothélium, puis de passer dans le tissu environnant.

La première étape, le **rolling**, est liée à l'intervention des sélectines. Le leucocyte roule doucement sur la paroi vasculaire, s'immobilise, il va

être activé par un certain nombre de cytokines et de chémokines situées dans son environnement ; la cellule voit se modifier ses caractéristiques membranaires.

La deuxième étape est l'**adhésion ferme** qui met en cause le LFA-1 au niveau du leucocyte et l'ICAM au niveau de l'endothélium.

Enfin, il y a une troisième étape de **transmigration** où la cellule va traverser l'endothélium vasculaire pour migrer dans le tissu conjonctif. Au cours de la traversée vasculaire, elle rencontre une autre molécule d'adhésion très particulière, le PECAM-1, qui est exprimée au niveau des jonctions entre les cellules endothéliales.

Il faut donc retenir qu'il existe une **régulation fine de ce trafic** cellulaire. Les molécules d'adhésion interviennent en couple avec, d'une part, des intégrines leucocytaires présentes à la surface des leucocytes circulants et, d'autre part, des molécules, présentes sur l'endothélium ou sur l'épithélium, leurs relations étant régulées par cytokines et chémokines. Il existe aussi une **grande spécificité du couplage** d'une molécule d'adhérence à son ligand ce qui permet de comprendre la **sélectivité d'attraction** des différentes populations cellulaires. Ainsi dans l'allergie, il existe une prépondérance fréquente des éosinophiles, par interaction privilégiée entre le VCAM-1 de l'endothélium et une bêta-intégrine que l'on trouve exprimée sur les éosinophiles activés : le VLA-4.

Autre notion également importante, la notion de **cinétique d'expression** de ces molécules d'adhérence en fonction du temps. Ainsi l'ICAM est exprimé de façon permanente mais à un faible degré. Sous l'effet du TNF α son expression s'accroît rapidement et la durée de vie à la surface de l'endothélium est prolongée, alors qu'en ce qui concerne la E-sélectine ou le VCAM-1, qui ne sont pas exprimés à l'état de base, l'ascension se fait plus lentement, en 6/8 heures, pour à nouveau disparaître totalement.

III – COOPÉRATION ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE ET INFILTRAT INFLAMMATOIRE

L'endothélium vasculaire possède des fonctions complexes tels le contrôle de l'hémostase, le contrôle du tonus vasculaire ou des échanges métaboliques, mais il participe aussi à la *régulation de la réaction inflammatoire locale*. Le recrutement, l'infiltration sélective de certaines populations cellulaires comme l'éosinophile ou le lymphocyte T découlent de la participation des *molécules d'adhésion*. De plus, la richesse du réseau vasculaire au niveau de la bronche et plus encore

celle de l'asthmatique représente un argument supplémentaire pour aborder le rôle de la *cellule endothéliale* dans le développement de la réaction inflammatoire locale.

Quatre modèles cellulaires différents ont été successivement analysés *in vitro* :

1. Macrophage alvéolaire et molécules d'adhésion. Au cours de la réaction tardive IgE-dépendante chez l'asthmatique, le macrophage alvéolaire sécrète d'importantes quantités de TNF et IL-6. L'addition de surnageants de macrophages alvéolaires, à une culture de cellules endothéliales humaines (cellules endothéliales d'origine ombilicale) entraîne une expression accrue d'ICAM-1 et d'ELAM-1 (E-sélectine). Cette réponse est étroitement dépendante du TNF α comme le démontre l'inhibition observée en présence d'anticorps anti-TNF [6].

2. Lymphocyte T et molécules d'adhésion. L'autre système exploré est celui du **lymphocyte T** de patients asthmatiques [3]. Quand des surnageants de lymphocytes T provenant de patients allergiques sont ajoutés à une culture de cellules endothéliales humaines, on observe une expression sélective du VCAM-1, maximale à la 6^e heure et uniquement observée après activation par l'allergène (*Dermatophagoides pteronyssinus*). Il existe donc une spécificité de réponse dont il a été montré qu'elle est dépendante de la concentration d'IL-4 dans les surnageants lymphocytaires. Cette expression accrue du VCAM-1, mise en évidence dans un système cellulaire *in vitro*, représente un argument intéressant pour rendre compte au moins en partie, de l'afflux sélectif des éosinophiles au cours de la réaction allergique.

3. Interactions entre médiateurs mastocytaires et expression des molécules d'adhésion. Il est difficile d'étudier directement l'interaction mastocyte humain-endothélium. Il est, en revanche, plus simple d'analyser l'effet de certains médiateurs mastocytaires : nous avons évalué l'effet de l'histamine sur des cultures de cellules endothéliales humaines. On observe après addition d'histamine à des concentrations variables (10^{-8} à 10^{-3} Mol) une production de cytokines en l'occurrence d'IL-6 et IL-8 par la cellule endothéliale. Par ailleurs, on sait que d'autres cytokines directement produites par le mastocyte, tel le TNF α , sont capables après stimulation IgE-dépendante de moduler positivement l'expression de l'ICAM-1 et de la E-sélectine. L'addition d'antagonistes de l'histamine (anti-H1 et anti-H2) inhibe la sécrétion par la cellule endothéliale de l'IL-6 et de l'IL-8, suggérant une participation des antihistaminiques dans le contrôle de la réaction inflammatoire allergique.

4. Interactions entre cellule endothéliale et éosinophile. L'addition à une culture de cellules endothéliales de surnageants de polynucléaires éosinophiles activés entraîne une expression accrue des différentes molécules d'adhérence comme l'ICAM-1, la E-sélectine ou le VCAM-1. Les molécules impliquées sont les cytokines sécrétées par l'éosinophile activé (TNF α , interleukine 1) réalisant une sorte de boucle d'amplification de la réaction allergique [8].

Ces différents modèles attestent donc d'une coopération étroite entre la cellule endothéliale et les principaux partenaires de la réaction allergique : macrophages, lymphocyte T, éosinophile et mastocyte et viennent renforcer l'idée que les molécules d'adhésion et leur modulation éventuelle constituent une cible privilégiée dans les schémas thérapeutiques de l'avenir.

IV – COOPÉRATION ÉPITHÉLIUM (BRONCHIQUE OU NASAL) ET CELLULES INFLAMMATOIRES

Les molécules d'adhésion s'expriment également au niveau des épithélia [1, 2]. Il existe une augmentation de l'expression de l'ICAM-1 et de l'HLA-DR au niveau de l'épithélium nasal et bronchique. Cette expression accrue des molécules d'adhésion sur l'épithélium respiratoire est dépendante de certains médiateurs comme l'histamine ou les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF α ou l'IFN γ [12]. L'épithélium respiratoire apparaît donc, non seulement comme une barrière passive vis-à-vis des agents d'agression mais en produisant des molécules d'adhésion à son niveau, il permet la **rétenion** *in situ* à la surface des muqueuses, des cellules inflammatoires (neutrophiles et éosinophiles notamment).

Un autre rôle de l'ICAM-1 à la surface des épithélia concerne ses relations avec l'**infection virale**. Bien que la relation entre infection virale et bronchospasme soit établie de longue date, les mécanismes sous-jacents restaient incomplètement élucidés. On sait que 50 % des crises d'asthme chez l'enfant sont d'origine virale et que l'enfant asthmatique est plus sensible à l'infection virale que le sujet non asthmatique. Un élément intéressant est représenté par le lien entre ICAM-1 et rhinovirus. Il a été récemment démontré que l'ICAM-1 ou plus exactement son premier domaine constitue le **récepteur majeur** des rhinovirus [11]. On peut imaginer qu'au moins dans certaines circonstances, une exposition à l'allergène, via la production de cytokines induise une expression accrue des récepteurs pour les rhinovirus et entraîne de ce fait une susceptibilité accrue à l'infection.

V – APPROCHE CLINIQUE ET EXPÉRIMENTALE

1. Approche clinique : les biopsies bronchiques chez l'asthmatique [2, 5].

L'analyse des mécanismes de coopération cellulaire *in vitro* représente un élément intéressant mais elle nécessite d'être confirmée *in vivo*. L'approche la plus simple consiste à analyser l'expression des molécules d'adhésion (ICAM-1, E-sélectine et VCAM-1) sur les biopsies bronchiques : deux groupes d'asthmatiques (asthme allergique et asthme non allergique) ont été analysés. Dans le groupe des asthmatiques allergiques, on observe une expression accrue de l'ICAM-1 sur l'épithélium bronchique, et à la fois de l'ICAM-1 et de la E-sélectine au niveau des lumières vasculaires. Par contre, les résultats dans l'asthme non allergique ne sont pas significativement différents du groupe contrôle, l'explication la plus logique étant représentée par l'utilisation plus large des corticoïdes, notamment par voie systémique dans ce groupe.

2. Approche expérimentale : le modèle de l'asthme expérimental chez le primate.

Le rôle direct des molécules d'adhésion a été mis en évidence chez le primate dans un modèle d'asthme expérimental. Wegner a étudié, après inhalation répétée d'un allergène chez le primate, l'expression d'ICAM-1 : celle-ci est accrue au niveau des cellules endothéliales vasculaires et des cellules épithéliales bronchiques. Un infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles et une hyper-réactivité bronchique non spécifique sont aussi retrouvés. L'administration d'anticorps anti-ICAM-1 entraîne une réduction parallèle de l'infiltrat éosinophile et de l'hyperréactivité bronchique [4, 13].

*
* *

Ces faits acquis à la fois *in vitro* avec le modèle de la cellule endothéliale humaine et *in vivo* grâce aux biopsies bronchiques réalisées chez l'asthmatique témoignent du rôle **majeur** des molécules d'adhésion au cours de la réaction allergique. Leur modulation en fonction du temps (réaction immédiate, réaction directe), leur éventuelle réversibilité par les différentes thérapeutiques à la disposition du clinicien représentent un élément essentiel pour la compréhension future des maladies allergiques et de leur approche thérapeutique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Altman L.C., Ayars G.H., Baker C., Luchtel D.L. – Respiratory pathophysiologic responses: cytokines and eosinophil derived cationic proteins upregulate intercellular adhesion molecule 1 on human nasal epithelial cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 527-536.
2. Bentley A.M., Durham S.R., Robinson D.S., Menz G., Storz C., Cromwell O., Kay A.B., Wardlaw A.J. – Expression of endothelial and leukocyte adhesion molecules: ICAM-1, E-selectin and VCAM-1 in the bronchial mucosa in steady-state and allergen-induced asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 92, 857-868.
3. Delneste Y., Jeannin P., Gosset P., Lassalle P., Cardot E., Tillie-Leblond I., Joseph M., Pestel J., Tonnel A.B. – Allergen-stimulated T lymphocytes from allergic patients induce vascular cell adhesion molecule-1 expression and interleukin-6 production by endothelial cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995, 101, 164-171.
4. Gundel R.H., Wegner C.D., Torcellini C.A., Clarke C.C., Haynes N., Rothlein R., Wayne-Smith C., Letts L.G. – Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 mediates antigen-induced acute airway inflammation and late-phase airway obstruction in monkeys. *J. Clin. Invest.*, 1991, 88, 1407-1411.
5. Hirata N., Kohrogi H., Iwagoe H., Goto E., Hamamoto J., Fujii K., Yamaguchi T., Kawano O., Ando M. – Allergen exposure induces the expression of endothelial adhesion molecules in passively sensitized human bronchus: time course and the role of cytokines. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.*, 1998, 18, 12-20.
6. Lassalle P., Gosset P., Delneste Y., Tsicopoulos A., Capron A., Joseph M., Tonnel A.B. – Modulation of adhesion molecule expression on endothelial cells during the late asthmatic reaction: role of macrophage-derived tumor necrosis factor alpha. *Clin. Exp. Immunol.*, 1993, 94, 105-110.
7. Leung D.Y.M., Pober J.S., Cotran R.S. – Expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 elicited by late phase allergic reaction. *J. Clin. Invest.*, 1991, 87, 1805-1809.
8. Molet S., Gosset P., Vanhee D., Tillie-Leblond I., Wallaert B., Capron M., Tonnel A.B. – Modulation of cell adhesion molecules on human endothelial cells by eosinophil-derived mediators. *J. Leukoc. Biol.*, 1998, 63, 351-358.
9. Montefort S., Holgate S.T. – Adhesion molecules and their role in inflammation. *Respiratory Medicine*, 1991, 85, 91-99.
10. Osborn L. – Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. *Review Cell*, 1990, 62, 3-6.
11. Staunton D.E., Merluzzi V.J., Rothlein R., Barton R., Marlin S.D., Springer T.A. – A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinovirus. *Cell*, 1989, 56, 849-853.
12. Vignola A.M., Campbell A.M., Chanez P., Bousquet J., Paul-Lacoste P., Michel F.B., Godard Ph. – HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 689-694.
13. Wegner C.D., Gundel R.H., Reilly P., Haynes N., Letts L.G., Rothlein R. – Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the pathogenesis of asthma. *Science*, 1990, 247, 456-458.

