

Actualités en allergologie et médecine interne : allergie et auto-immunité

Current developments in allergy and internal medicine: Allergy and autoimmunity

S. Guez

Pôle des spécialités médicales, centre des maladies allergiques, médecine interne et post-urgences, hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

Reçu le 5 février 2017 ; accepté le 7 février 2017

Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Mots clés : Allergie ; Auto-immunité

Keywords: Allergy; Autoimmunity

1. Introduction

La diversité clinique des manifestations allergiques immédiates contraste avec le mécanisme immunologique commun unique de ces réactions qui implique l'axe IgE et mastocytes/basophiles. Cette réaction du système immunitaire acquis est restée longtemps le domaine quasi exclusif de l'allergologue. Mais de nombreuses publications récentes confirment que les IgE sont également impliquées dans de nombreuses affections auto-immunes et que les basophiles sont à la croisée de nombreuses réactions immunologiques non allergiques. Il y a donc une intrication possible entre allergie et auto-immunité et l'année 2016 a permis de préciser ces relations aussi bien sur le plan fondamental que clinique.

2. IgE et auto-immunité

Le lupus érythémateux systémique et d'autres maladies auto-immunes (pemphigoïde bulleuse, thyroïdite d'Hashimoto, sclérodermie systémique, etc.) s'accompagnent d'une augmentation des IgE totales ainsi que de nombreux auto-anticorps non seulement de type IgG mais également IgE. Longtemps considérées comme anecdotiques, plusieurs études ont confirmé l'implication de ces IgE spécifiques d'auto-antigènes dans la pathogénie de ces affections, avec une bonne corrélation entre gravité et taux des IgE [1].

Ainsi dans le lupus, le taux des IgE spécifiques anti-DNA est le mieux corrélé à la chute du complément traduisant une affection immunologiquement active. Il a été mis également en évidence des IgE spécifiques d'antigènes nucléiques qui n'existent pas en IgG. Enfin, l'atteinte rénale dans le lupus semble liée à la précipitation dans le parenchyme d'auto-IgE spécifiques, et en particulier de ces nouveaux auto-antigènes nucléiques.

Ces auto-IgE peuvent également stimuler les cellules dendritiques de type plasmacytoïdes et entraîner une production accrue d'interféron- α . Cette production accrue explique qu'il n'y a pas plus de terrain atopique chez les patients atteints de lupus par diminution de l'orientation lymphocytaire vers les LT de type TH2.

Dans la pemphigoïde bulleuse, maladie auto-immune avec des auto-anticorps dirigés contre les jonctions (desmosomes) des kératinocytes, il a été également mis en évidence des auto-IgE anti-desmosomes. On retrouve une corrélation entre le taux de ces IgE et la gravité de la maladie. La présence d'IgE permet d'expliquer la symptomatologie initiale de cette affection avec urticaire et infiltration éosinophilique avant l'apparition des lésions bulleuses [1].

3. Basophiles et auto-immunité

Plusieurs études montrent que le basophile a un rôle immunomodulateur, permettant le développement et l'amplification des réponses immunologiques lors de pathologies auto-immunes mais également dans les maladies inflammatoires chroniques et dans l'œsophagite à éosinophiles [2]. Ces travaux

Adresse e-mail : stephane.guez@chu-bordeaux.fr

confirment indirectement l'implication d'auto-IgE spécifiques dans les maladies auto-immunes, aussi bien pour expliquer les atteintes tissulaires (augmentation de l'expression de molécules d'adhésion comme la L-selectin favorisant la migration trans-endothéliale des basophiles vers les tissus et les organes lymphoïdes), que comme marqueur d'activité de ces maladies.

Au niveau des mastocytes les données expérimentales chez la souris sont contradictoires mais la présence de ces cellules en grand nombre dans les tissus lésés de patients ayant une maladie auto-immune indique une participation mastocytaire dans ces affections [3].

4. IgE et inflammasome

L'inflammasome est un complexe protéique activé par des récepteurs de type Toll et NOD (NLR), qui est impliqué dans la réponse inflammatoire du système inné lors d'agressions cellulaires (signaux bactériens ou signaux de « danger »). L'inflammasome activé entraîne la production de cytokines pro-inflammatoires et le déclenchement de la mort cellulaire dans de nombreuses affections auto-inflammatoires (fièvre méditerranéenne familiale, etc.) mais également dans des affections fréquentes plus banales (goutte, chondrocalcinose, etc.). Il a été mis en évidence un lien entre inflammasome et IgE spécifiques. Ainsi, des auto-IgE en liaison avec des antigènes nucléiques particuliers peuvent activer les récepteurs Toll et expliquer la production de certaines cytokines en fonction du stade de gravité d'affections auto-immunes comme le lupus. Il a également été montré des associations significatives entre des maladies auto-immunes et des polymorphismes du gène codant pour le *NLRP1* : lupus, PR, thyroïdites, etc. [4].

5. Allergie et auto-immunité

L'allergologue peut donc être confronté à des patients se présentant avec des manifestations cliniques évocatrices d'allergie mais dont le mécanisme physiopathologique implique un phénomène auto-immun. C'est le cas de l'urticaire chronique, affection fréquente pouvant altérer sévèrement la qualité de vie. De nombreuses données expérimentales et cliniques ont mis en évidence l'importance d'une auto-immunité de 2 types : soit IgE, soit IgG [5]. Des IgE spécifiques d'auto-anticorps (thyroperoxydase, thyroglobuline, DNA) responsable d'une dégranulation mastocytaire après liaison aux Fc récepteurs I ont été mises en évidence et expliquent l'action très rapide, dès la 1^{re} injection, de l'omalizumab chez 70 % des patients. Cet anticorps humanisé anti-IgE, en se fixant sur le domaine C3 de l'IgE empêche la fixation de celle-ci sur son récepteur mastocytaire. Chez d'autres patients, c'est la présence d'auto-IgG dirigés, soit contre le récepteur Fc de type I (et moins souvent de type II) des IgE, soit directement contre les IgE qui explique l'urticaire. La réponse à l'omalizumab est plus lente, la diminution de l'activation mastocytaire étant secondaire à un rétrocontrôle négatif sur l'expression membranaire des récepteurs Fc aux IgE [6].

Mais il a également été décrit des associations rhinite allergique et/ou asthme et maladies auto-immunes [4] : de

nombreuses données cliniques confirment donc les liens démontrés entre IgE et basophiles impliqués dans la réaction allergique et le développement possible concomitant d'une auto-immunité. L'inflammation secondaire à l'activation mastocytaire à la suite d'une réaction classique allergique IgE pourrait favoriser l'expression d'antigènes endogènes, entraînant la synthèse d'auto-antigènes de type IgG et IgE expliquant le développement secondaire d'affection auto-immune.

Enfin, dans l'angioedème à bradykinine, il existe une forme acquise non médicamenteuse avec déficit pondéral et fonctionnel de l'inhibiteur de la C1 estérase qui est lié, dans le type 2, à un auto-anticorps anti-C1 estérase. L'auto-anticorps peut s'inscrire dans le sillage d'un lymphome ou d'une gammopathie monoclonale mais être également apparemment isolé [7].

6. Conclusions

Ainsi, la réaction classique IgE-basophiles n'est plus seulement l'apanage de la réaction allergique mais s'inscrit plus largement dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes expliquant les liens observés d'association clinique entre ces dernières maladies et des réactions allergiques.

Longtemps considérées comme simplement fortuite, ces associations confirment qu'il existe un chevauchement entre maladies allergiques et auto-immunité dans des sous-groupes de patients et doivent conduire à une vigilance accrue des allergologues pour ne pas méconnaître ces affections auto-immunes.

Plusieurs travaux en cours testent actuellement l'omalizumab dans le traitement d'affections auto-immunes « classiques » comme le lupus.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1651–61.
- [2] Dema B, Pellefigues C, Lamri Y, Jouan F, Lohéac C, Chavarot N, et al. Basophiles et auto-immunité. *Rev fr Allergol* 2016;56:446–8.
- [3] Yu X, Kasprick A, Petersen F. Revisiting the role of mast cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2015;14:751–9.
- [4] Sin E, Anand P, Frieri M. A link: allergic rhinitis, asthma and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2016;15:487–91.
- [5] Kolkhir P, Church MK, Weller K, Metz M, Schmetzer O, Maurer M. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. *J Allergy Clin Immunol* 2016 [online. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.08.050>].
- [6] Gericke J, Metz M, Ohanyan T, Weller K, Altricher S, Skov PS, et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016 [online. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.047>].
- [7] Gobert D, Paule R, Ponard D, Levy P, Fremeaux-Bacchi V, Bouillet L, et al. A nationwide study of acquired C1-inhibitor deficiency in France. *Medicine* 2016;95(33):e4363, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004363>.