



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 (2017) xxx–xxx

Revue Générale

Effets protecteurs de la puberté chez les garçons dans les maladies allergiques : les androgènes un régulateur négatif des cellules lymphoïdes innées de groupe 2

Protective effects of puberty in boys against allergic diseases: Androgens as negative regulators of group 2 innate lymphoid cells

E. Blanquart, S. Laffont, J.-C. Guéry*

Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan (CPTP), université de Toulouse, Inserm, CNRS, UPS, 31300 Toulouse, France

Reçu le 23 janvier 2018 ; accepté le 26 février 2018

Résumé

L'asthme allergique est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par une hyperréactivité bronchique, une hyperproduction de mucus et un remodelage des voies aériennes. L'asthme, qui débute souvent avant l'âge de 5 ans, est la maladie chronique la plus fréquente chez l'enfant et touche environ 10 % de la population dans les pays industrialisés. Comme c'est le cas pour de nombreuses maladies allergiques, l'asthme touche différemment les hommes et les femmes. La pathologie est plus fréquente chez les garçons dans l'enfance, mais ce dimorphisme s'inverse à la puberté, suggérant une régulation par les hormones sexuelles. Dans cette revue, les données de la littérature au sujet de l'impact des hormones sexuelles sur l'asthme allergique sont résumées. Nous discutons en particulier de l'impact des androgènes sur le développement et la fonction d'acteurs centraux des réponses allergiques récemment décrits, les cellules lymphoïdes innées du groupe 2.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Asthme allergique ; Différences liées au sexe ; Cellules lymphoïdes innées de groupe 2 ; Hormones stéroïdes sexuelles ; Androgènes ; Récepteur aux androgènes

Abstract

Allergic asthma is a chronic pulmonary disease characterized by bronchial hyper-responsiveness, hyperproduction of mucus and remodeling of the airways. Asthma, which often begins before the age of 5 years, is the most common chronic disease in children and affects approximately 10% of the population in affluent societies. As with many allergic diseases, asthma affects men and women differently. In childhood, such diseases are more common in boys, but this trend reverses at puberty, suggesting regulation by sex hormones. In this review, we summarize the current state of knowledge on how sex hormones impact allergic inflammation and in particular, we describe the effect of male sex hormones on the development and function of recently described players in allergic response, the group 2 innate lymphoid cells (ILC2).

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergic asthma; Sex-related differences; Group 2 innate lymphoid cells; Steroidal sex hormones; Androgens; Androgen receptors

1. Introduction

Alors que les données épidémiologiques de l'asthme allergique rapportant des différences entre les sexes sont bien documentées [1–3], les mécanismes biologiques à l'origine de

* Auteur correspondant. Inserm UMR1043, centre hospitalier universitaire Purpan, place du Dr.-Baylac, 31024 Toulouse cedex 3, France.
Adresse e-mail : Jean-Charles.Guery@inserm.fr (J.-C. Guéry).

ce biais sexuel ne sont pas entièrement élucidés. Plusieurs facteurs pourraient contribuer à l'expliquer comme l'influence de facteurs liés au sexe dans le développement du tissu pulmonaire, son anatomie ou sa physiologie, caractéristiques pouvant être influencées ou non par les hormones sexuelles stéroïdiennes [4]. Récemment, il a été démontré que le microbiote intestinal représente un acteur clé de la susceptibilité à l'asthme [5] et que sa composition pourrait être modifiée par les hormones sexuelles à la puberté, notamment dans le contexte de maladies auto-immunes [6,7]. Enfin, le fonctionnement des cellules immunitaires à l'origine du développement de l'asthme allergique pourrait être directement influencé par les hormones sexuelles [8,9]. Nous discuterons dans cette revue de données de la littérature mettant en évidence l'implication des hormones sexuelles dans l'immunorégulation de l'asthme allergique avec une attention particulière sur de récentes études démontrant le rôle protecteur des hormones sexuelles mâles, les androgènes, dans les réponses immunitaires de type 2 à travers la régulation négative des cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2).

2. Mise en place de l'asthme allergique

L'asthme allergique est une maladie complexe et hétérogène. Cependant dans 50 % des cas, cette maladie chronique s'accompagne d'une réponse immunitaire associée à la production d'interleukines (IL) de type 2 (IL-4, -5 et -13). Alors que chez les individus sains, le contact avec des allergènes est sans conséquence, chez les patients génétiquement prédisposés, il entraîne une réponse immunitaire disproportionnée et une inflammation chronique des voies aériennes supérieures [10].

La stimulation des cellules épithéliales par des allergènes entraîne une production d'alarmines, de type IL-25, IL-33 ou TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*). Ces alarmines activent directement ou indirectement les cellules de l'immunité innée, telles que les cellules dendritiques (DC), présentes dans les tissus. Les DC migrent ensuite vers les organes lymphoïdes secondaires où elles activent des lymphocytes T CD4 naïfs spécifiques de l'allergène et favorisent leur différenciation en lymphocytes Th2 [10]. De retour dans les poumons, les lymphocytes Th2 contribuent à la pathologie en sécrétant les interleukines 4, 5 et 13 [10]. L'IL-4 amplifie la réponse de type Th2 et promeut, en synergie avec l'IL-13, la production d'immunoglobulines de type E (IgE) par les lymphocytes B. La fixation des IgE sur leurs récepteurs de haute affinité à la surface des mastocytes et des basophiles dans les tissus [10] libèrent des médiateurs inflammatoires. L'IL-5 est quant à elle cruciale pour la différenciation des éosinophiles, leur recrutement dans les poumons ainsi que leur prolifération et leur survie. L'IL-13 joue un rôle clé dans la pathologie allergique en agissant sur de nombreuses cibles pulmonaires. Elle favorise entre autres la production de médiateurs inflammatoires par l'épithélium bronchique dont l'éotaxine qui induit le recrutement des éosinophiles. L'IL-13 promeut aussi l'hyperplasie des cellules caliciformes avec une production accrue de mucus. Elle agit aussi sur le muscle lisse en induisant l'hyperréactivité bronchique. Elle favorise enfin la production de TGF- β par les

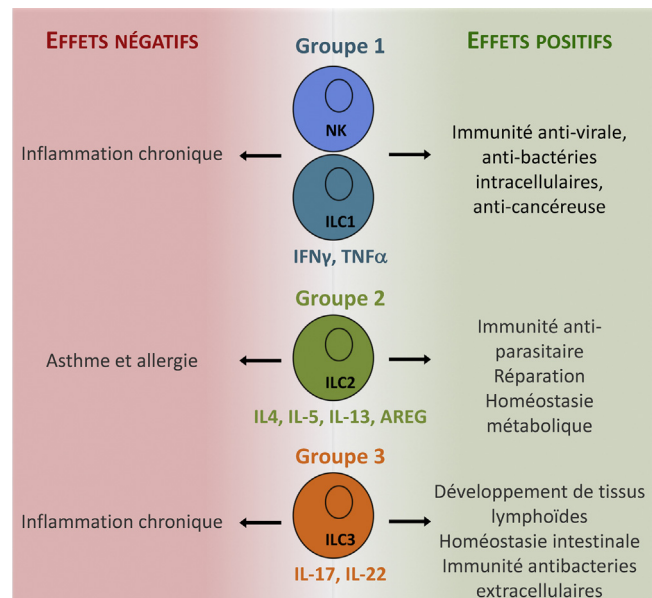


Fig. 1. Classement et fonctions des cellules lymphoïdes innées (ILC). Les ILC ont été classées selon leur profil de production de cytokine. Le groupe 1 comprend les cellules NK, qui possèdent des activités cytotoxiques, et les ILC1. Les ILC du groupe 1 produisent du TNF α et de l'IFN γ . Le groupe 2 comprend les ILC2 qui se caractérisent par la production d'IL-4 (chez l'Homme), -5, -13 et d'amphiréguline (AREG). Le groupe 3 comprend les ILC3 qui produisent de l'IL-17 et de l'IL-22. Les ILC exercent à la fois des fonctions bénéfiques pour l'organisme (défense contre les pathogènes, fonctions homéostatiques) et des fonctions délétères. Les ILC du groupe 1 participent à la défense contre les virus et les bactéries intra-cellulaires. Elles exercent aussi des fonctions anti-cancéreuses (NKs). Les ILC2 luttent contre les parasites et exercent aussi des fonctions de réparation tissulaire et de régulation du métabolisme lipidique. En revanche, elles contribuent au développement de maladies inflammatoires de type 2 telles que l'asthme ou la dermatite atopique par exemple. Les ILC3 participent au développement des tissus lymphoïdes ainsi qu'à l'homéostasie intestinale. Elles sont aussi impliquées dans le contrôle des pathogènes extracellulaires. Les ILC3 ont été démontrées comme impliquées dans des désordres inflammatoires tels que le psoriasis.

macrophages contribuant au remodelage et à la fibrose bronchique [10].

Récemment, la découverte des cellules lymphoïdes innées du groupe 2 ou ILC2, qui possèdent la capacité de produire de grande quantité de cytokines de type 2 (IL-5, IL-9 et IL-13), a permis de compléter le schéma physiopathologique de l'asthme allergique en positionnant cette population cellulaire comme un acteur clé dans l'initiation de la réponse de type 2 [10,11].

3. Rôle des ILC2 dans l'inflammation allergique

Les ILC2 font partie de la grande famille des cellules lymphoïdes innées (ILC) identifiées dans les années 2010 (Fig. 1). Ces cellules, qui se différencient à partir d'un progéniteur commun de la moelle osseuse, ont été catégorisées en trois grands groupes (1 à 3) par homologie avec leur profil de sécrétion de cytokines et leur expression de facteurs de transcription semblables aux lymphocytes T auxiliaires. Les ILC se caractérisent par leur absence d'expression de récepteur spécifique à l'antigène (TCR ou BCR) ainsi que leur capacité à produire rapidement de grandes quantités de cytokines [12]. Les ILC

du groupe 1 se composent des cellules *Natural Killer* (NK) et des ILC1, qui comme les cellules NK produisent des cytokines telles l'IFN γ et le TNF α , mais n'exercent pas de fonctions cytotoxiques. Les ILC du groupe 1 sont impliquées dans l'immunité antivirale et dans l'élimination des bactéries intracellulaires. Les ILC du groupe 3 sont très hétérogènes, elles sont principalement productrices d'IL-17A et IL-22 et ont été impliquées non seulement dans le développement de tissus lymphoïdes mais aussi dans l'homéostasie intestinale et dans l'immunité contre les bactéries extracellulaires [12].

Les ILC2 se caractérisent par leur production de cytokines de type 2 (IL-5, IL-9 et IL-13) et leur expression du facteur de transcription GATA3 [13]. Il existe à ce jour une littérature fournie démontrant, dans des modèles murins, que les ILC2 jouent un rôle important dans le développement précoce de l'inflammation pulmonaire et l'initiation des réponses adaptatives conduisant à l'asthme allergique. Les ILC2 sont activées par des alarmines telles que l'IL-33, l'IL-25 et TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*) qui sont par exemple relarguées par l'épithélium bronchique suite à son endommagement par des protéases fréquemment trouvées dans les allergènes. Les ILC2 sont une source importante d'IL-13 et d'IL-5. Il a été montré que les ILC2 vont favoriser par différents mécanismes l'initiation et l'amplification des réponses Th2. L'IL-13 produite par les ILC2 est par exemple essentielle à la migration des DC vers les nœuds lymphatiques et donc à l'activation des Th2 spécifiques d'allergène [14]. Une fois dans les tissus, les Th2 activés vont interagir avec les ILC2, entre autres via des interactions TCR/CMHII, ce qui amplifient leur fonction [15]. En retour, l'IL-2 produite par les lymphocytes T CD4 agit en synergie avec l'IL-33 pour stimuler les ILC2 [15]. De plus, les grandes quantités de cytokines de type 2 produites amplifient globalement la réponse inflammatoire, notamment en induisant le recrutement et l'activation des éosinophiles via la production d'IL-5 [16] ou la sécrétion de mucus et l'hyperréactivité bronchique via la production d'IL-13 [17].

Outre les alarmines, les ILC2 détectent de nombreux signaux environnementaux qui régulent leur activité, tels que les eicosanoïdes dérivés des mastocytes ou des médiateurs lipidiques [18–22]. La LTD4 et la PGD2 agissent de manière synergique avec les cytokines épithéliales pulmonaires pour favoriser la production d'IL-13 par les ILC2 [18,19,21]. En revanche, la lipoxine-A4, un médiateur naturel impliqué dans la résolution de l'inflammation, dont l'expression est réduite dans l'asthme sévère, apparaît comme un régulateur négatif unique de la libération d'IL-13 par les ILC2 chez l'Homme [22].

Les fonctions des ILC2 ne sont pas restreintes aux réponses inflammatoires allergiques. Ces cellules ont été décrites comme étant associées à des lésions épithéliales comme la dermatite atopique chez l'Homme et la souris [23].

Les ILC2 vont aussi exercer des rôles bénéfiques pour l'organisme, c'est notamment le cas dans la lutte contre les infections parasitaires de type helminthes. Price et al. [24] ont démontré dans des modèles de transfert adoptif, que les ILC2 sont essentielles à l'expulsion de *Nippostrongylus brasiliensis*. La synthèse d'IL-13 par les ILC2 stimule la production de mucus par les cellules à gobelet, facilitant ainsi l'expulsion

des vers. Les ILC2 sont également impliquées dans la réparation tissulaire lors d'infection virale ou de lésion de l'épiderme cutané via la sécrétion d'amphiréguline, un facteur de croissance qui va promouvoir la prolifération des cellules épithéliales et des fibroblastes, et donc la réparation tissulaire [25]. Les ILC2 participent également au maintien de l'homéostasie métabolique [26].

Ainsi, la découverte des ILC2 a permis d'affiner le schéma physiopathologique de l'induction d'une inflammation pulmonaire par des allergènes inhalés qui induisent une inflammation pulmonaire de type 2. Ce schéma physiopathologique est résumé dans la Fig. 2.

4. Impact du sexe sur l'asthme allergique

Comme c'est le cas pour de nombreuses maladies allergiques, l'incidence, la prévalence et la gravité de l'asthme sont différentes entre les hommes et les femmes [1–3,27]. Alors que la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les garçons que chez les filles avant l'adolescence, cette tendance s'inverse à la puberté [1,3]. Bien que ce changement ait été attribué à une incidence tardive de l'asthme chez les filles [2,28], une étude récente a mis en évidence une fréquence plus élevée de rémission chez les garçons que chez les filles [29]. Au cours des années intermédiaires entre 10 et 18 ans, le pourcentage de sujets asthmatiques devenant asymptomatiques est de 39,4 % chez les garçons et de 23,4 % chez les filles [29]. De plus, autour de l'adolescence, l'incidence de l'asthme est plus élevée chez les filles que chez les garçons. En conséquence, le biais sexuel dans la prévalence de l'asthme pendant l'enfance s'inverse à l'adolescence et chez les jeunes adultes [1–3]. Le rôle clé de la puberté dans la progression des symptômes de l'asthme a été confirmé par une analyse à haute résolution de la progression naturelle de l'asthme durant l'enfance et l'adolescence [27]. Avant l'âge de 7 ans, l'asthme est plus sévère chez les garçons, puis tend à s'améliorer dans les deux sexes avant la puberté. L'apparition de la puberté, mesurée par le score de Tanner, montre une diminution des symptômes de l'asthme chez les garçons, en particulier en fin de puberté, alors que les symptômes s'aggravent chez les filles durant la même période [27]. La différence de sévérité dans l'asthme entre garçons et filles est particulièrement marquée à la fin de la puberté. Ces résultats confirment l'importance de la puberté sur la progression de la maladie et le changement de tendance observé durant cette période entre les sexes [27].

Dans l'ensemble, ces observations suggèrent fortement que les hormones sexuelles mâles exerceraient un rôle protecteur dans l'asthme allergique [1,2]. Elles sont en accord avec le concept classiquement accepté selon lequel, à l'inverse des œstrogènes, les androgènes, qui sont produits à des concentrations plus élevées chez les garçons après la puberté, réguleraient négativement les fonctions des cellules immunitaires via leur récepteur aux androgènes (RA) [30]. Cependant, à ce jour, les mécanismes cellulaires et moléculaires par lesquels les androgènes agissent sont encore mal connus [30,31].

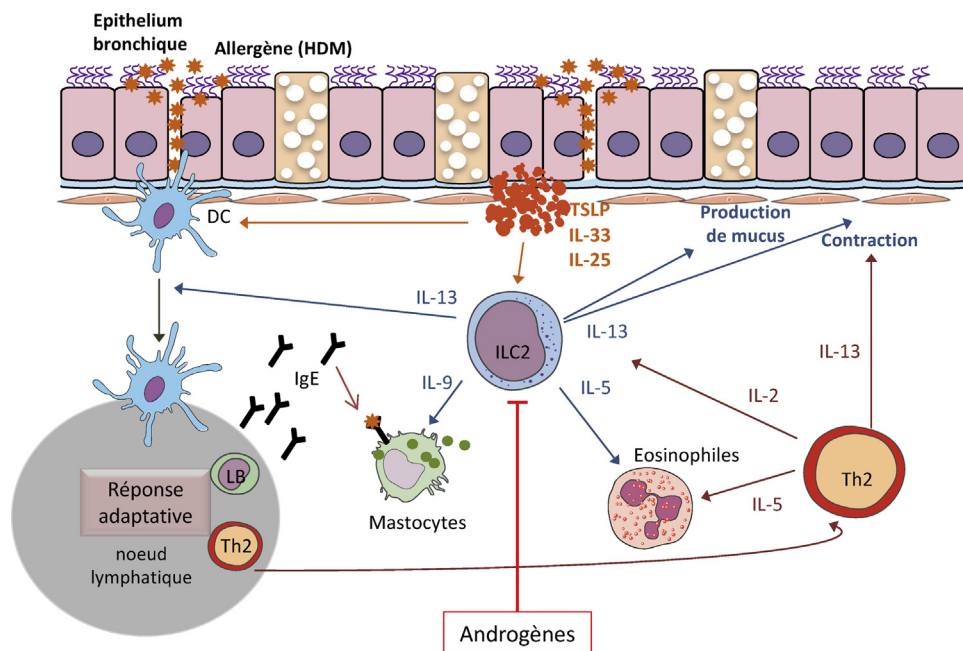


Fig. 2. Mécanismes d'inhibition par les androgènes de l'inflammation pulmonaire de type 2. Les ILC2 jouent un rôle important dans l'inflammation allergique des voies aériennes. Les allergènes, qui contiennent souvent des protéases, déclenchent la production d'alarmines (TSLP, IL-33, IL-25) par les cellules épithéliales. Les cytokines dérivées des cellules épithéliales activent les ILC2 résidentes qui produisent de l'IL-13, une cytokine clé pour la migration des DCs et la génération d'une réponse adaptative Th2 et la production d'IgE. La signalisation androgénique pourrait inhiber l'asthme allergique en limitant le développement des ILC2 dans les tissus à l'état basal et/ou leur prolifération/fonction lors de la réponse inflammatoire induite par les alarmines comme l'IL-33.

5. La puberté chez les garçons est associée à une amélioration des maladies allergiques

En plus de l'asthme allergique, il existe des différences liées au sexe dans de nombreux désordres allergiques tels que la rhinite allergique [32], l'eczéma [33], les allergies alimentaires [34] ou encore la kératoconjonctivite vernale (KCV) [35]. Concernant les allergies alimentaires dépendantes des IgE, les données de la littérature ont mis en évidence, au moins vis-à-vis de 11 allergènes, un changement dans la prévalence autour de la puberté. Alors que dans l'enfance, les garçons sont plus susceptibles de développer une allergie alimentaire (rapport garçon/fille : 1,80), cette tendance s'inverse à la puberté (rapport homme/femme : 0,53). De la même façon, des études épidémiologiques ont montré que l'eczéma est plus fréquent chez les garçons pendant l'enfance, les filles devenant plus fréquemment affectées après la puberté [34].

La KCV est un autre exemple de l'action protectrice de la puberté chez les garçons. La KCV est responsable d'inflammations chroniques conjonctivales et cornéennes sévères touchant préférentiellement les enfants et les jeunes adultes. Bien que la maladie soit assez rare en Europe (3,2 cas pour 10000 personnes), elle est quasiment endémique dans les régions subtropicales [35,36]. La KCV s'accompagne chez 50 % des patients d'une augmentation des IgE sériques et est associée à une infiltration massive d'éosinophiles ainsi qu'une activation des lymphocytes T. La maladie touche majoritairement des enfants entre 4–12 ans et parmi eux préférentiellement des garçons (3 à 5 garçons pour 1 fille). La maladie disparaît spontanément après la puberté chez près de 90 % des patients. Ainsi,

à l'exception notable de la rhinite atopique [32], il semble que la puberté chez les garçons soit associée à une amélioration des maladies allergiques.

6. Influence des hormones sexuelles dans les modèles expérimentaux d'asthme

Deux modèles expérimentaux d'asthme allergique sont classiquement utilisés : le modèle OVA et le modèle HDM. Le modèle OVA est induit par immunisation avec de l'ovalbumine en alum, un adjuvant qui promeut le développement des Th2, puis par des inhalations secondaires qui vont recruter dans les poumons les lymphocytes Th2 induits par voie systémique. Le modèle HDM (*House Dust Mite*) consiste lui en de nombreuses administrations par voie aérienne d'extraits d'acarien. Dans les deux modèles, des différences liées au sexe ont été rapportées. Les femelles développent un asthme plus sévère qui s'accompagne généralement d'une augmentation de l'infiltration éosinophilique, de la production de cytokine de type 2 et d'IgE ainsi que de l'hyperréactivité bronchique et du remodelage des tissus pulmonaires [37–39].

Le rôle des androgènes dans l'asthme allergique a été étudié en évaluant l'effet de la castration chez les mâles ou à l'inverse de l'administration d'androgènes chez les femelles sur la maladie. Il a été montré dans le modèle OVA que la castration abolissait les différences entre mâle et femelles [40], alors que l'administration de déhydroépiandrostérone (DHEA) chez les femelles réduit l'infiltration éosinophilique et l'hyperréactivité bronchique [41]. Ces études suggèrent donc que les androgènes

joueraient un rôle protecteur dans l'asthme allergique en partie en réduisant l'inflammation de type 2.

Le rôle des œstrogènes semble plus complexe. Les œstrogènes exercent leur effet via deux récepteurs, $RE\alpha$ et $RE\beta$, dont les deux isoformes sont exprimées dans le poumon [42]. Paradoxalement, des effets protecteurs de la supplémentation en 17β -estradiol (E2) ont été rapportés dans le modèle d'asthme à l'OVA chez les souris BALB/c ovariectomisées [43]. Dans ce modèle la supplémentation en E2 inhibait de manière dose-dépendante tous les paramètres cardinaux de l'asthme, comme l'inflammation pulmonaire et l'hyperréactivité bronchique [43]. Ces résultats vont à l'encontre des observations cliniques et expérimentales montrant une sévérité accrue de l'asthme chez les femelles [27,37–39]. Ils illustrent la complexité des effets des hormones sexuelles administrées de manière pharmacologique. L'analyse de l'effet des œstrogènes endogènes a donné lieu à des résultats contradictoires. Ainsi, les souris femelles déficientes en $RE\alpha$ présentent une hyperréactivité bronchique sans montrer cependant de modification dans l'inflammation de type 2 induite dans le modèle d'asthme à l'OVA [44]. L'ovariectomie des souris était associée à une amélioration de la maladie dans le modèle OVA, suggérant un rôle possible des œstrogènes endogènes dans la régulation de l'hyperréactivité bronchique via son action sur le muscle lisse, plutôt que sur les cellules immunitaires [39]. Même si une activité des œstrogènes sur les cellules immunitaires résidant dans les tissus, comme les DC [45] ou les macrophages [46], ne peut être exclue, leur rôle comme régulateur positif de l'inflammation de type 2 dans l'asthme reste à démontrer.

7. Impact des androgènes sur la biologie des ILC2

Comme discuté ci-dessus, la puberté s'accompagne de changements dans l'incidence, la prévalence et la sévérité de l'asthme allergique. Du fait du rôle central des ILC2 dans l'initiation et l'orchestration des réponses immunitaires de type 2 conduisant au développement de l'asthme allergique, il a été récemment évalué si les ILC2 pouvaient être soumises à un dimorphisme sexuel [47–49]. Ainsi, dans un modèle d'asthme OVA induit chez des souris BALB/c mâles ou femelles, il a été montré que les ILC2 issues de souris femelles possèdent des capacités accrues de production d'IL-5 et d'IL-13 en comparaison aux ILC2 issues de souris mâles [47]. Parallèlement, nous avons évalué si les fonctions des ILC2 étaient régulées par les hormones sexuelles à l'état basal et en conditions inflammatoires. Nous avons mis en évidence qu'en condition basale, le nombre d'ILC2 était augmenté dans les poumons des souris femelles par rapport aux mâles [48]. Ces différences n'étaient pas restreintes aux poumons mais étaient aussi visibles dans le tissu adipeux et les ganglions mésentériques, organes où les ILC2 sont fréquentes. Ce biais lié au sexe était observable dès le stade des progéniteurs dans la moelle osseuse suggérant que les ILC2 se développent différemment dans les souris mâles et femelles. En condition inflammatoire, suite à l'administration systémique d'IL-33 qui provoque la prolifération et l'activation des ILC2 in vivo, nous avons pu observer une prolifération augmentée des ILC2 chez les femelles. Cette prolifération accrue des ILC2 chez les femelles est associée à une plus forte inflammation pulmonaire. Toutes

ces différences sont perdues chez les mâles castrés ou déficients pour le RA, alors que la castration des femelles n'a pas d'effet [48]. Ces résultats suggèrent un rôle clé des androgènes agissant via leur récepteur nucléaire dans les ILC2 et/ou leur précurseur [48,50]. Effectivement, le RA est un gène signature spécifique des ILC2 comparé aux autres populations d'ILC et l'analyse de l'expression des récepteurs nucléaires dans les progéniteurs d'ILC2 montre une expression sélective du gène *Ar* (gène codant pour RA), alors que les récepteurs aux œstrogènes sont peu ou pas exprimés. En accord avec nos résultats, il a été montré que RA est un gène de signature prototypique des ILC2 résidant dans les tissus [51]. Des gènes orthologues pour *Ar* et d'autres gènes de signature ILC2 ont été identifiés chez les vertébrés inférieurs, suggérant que la signalisation androgénique pourrait avoir été sélectionnée très tôt dans les ILC2 au cours de l'évolution [52]. En faveur d'une régulation du développement des ILC2 par les androgènes, nous avons montré dans des expériences in vitro que la dihydrotestostérone, un agoniste du RA, inhibe la différenciation des ILC2 alors qu'en revanche le flutamide, un antagoniste du RA, favorise leur développement. Cependant, comme très peu d'ILC2 se développent à partir de progéniteurs de moelle osseuse chez des souris adultes [53], nous pensons que la plupart des différences sexuelles observées dans le modèle inflammatoire induit par IL-33 préexistent à l'état inflammatoire, ce qui est en accord avec la différence quantitative des ILC2 dans les tissus à l'état basal. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure que les androgènes inhibent aussi la prolifération ou la production de cytokines par les ILC2 localisés dans les tissus. En effet, une étude récente a mis en évidence, in vitro, que la production de cytokines par les ILC2 est inhibée par les androgènes [49].

Ces études montrent donc que les androgènes régulent négativement le développement et potentiellement l'expansion des ILC2 [48,49]. Ce mécanisme pourrait contribuer à expliquer le dimorphisme sexuel dans l'asthme allergique. Ainsi, la modulation de l'activité du RA, ou ses cibles moléculaires en aval, pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique dans l'asthme allergique.

8. Conclusions

Bien que les données épidémiologiques mettant en évidence des différences entre les sexes dans l'asthme allergique soient robustes, les mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de ces différences font encore l'objet d'intense recherche. Alors que le rôle des œstrogènes dans ce dysmorphisme semble complexe et parfois contradictoire, des études récentes ont mis en évidence que les androgènes ont un impact majeur sur les ILC2 en régulant négativement leur fonction [47,49] et leur développement à l'état basal et lors d'une réponse inflammatoire in vivo [48,49]. Ces résultats, qui doivent être confirmés chez l'Homme, pourraient contribuer à expliquer l'inversion du *sex-ratio* dans la prévalence de l'asthme après la puberté. En ce sens, il a été mis en évidence que le nombre d'ILC2 était augmenté dans le sang des femmes atteintes d'asthme sévère en comparaison aux hommes [49].

Déclaration de liens d'intérêts

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

Remerciements

Ce travail a été soutenu par des subventions de la Fondation pour la recherche médicale (DEQ2000329169) de la Société Française d'Allergologie et du Conseil régional Midi-Pyrénées.

Références

- [1] Carey MA, Card JW, Voltz JW, Arbes Jr SJ, Germolec DR, Korach KS, et al. It's all about sex: gender, lung development and lung disease. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:308–13.
- [2] Almqvist C, Worm M, Leynaert B, working group of GALENWP. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review. *Allergy* 2008;63:47–57.
- [3] Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15025.
- [4] Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev* 2012;33:1–47.
- [5] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol* 2017;18:1076–83.
- [6] Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, Robertson CE, Feazel LM, Rolle-Kampezyk U, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science* 2013;339:1084–8.
- [7] Yurkovetskiy L, Burrows M, Khan AA, Graham L, Volchkov P, Becker L, et al. Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity* 2013;39:400–12.
- [8] Keselman A, Heller N. Estrogen signaling modulates allergic inflammation and contributes to sex differences in asthma. *Front Immunol* 2015;6:568.
- [9] Fuseini H, Newcomb DC. Mechanisms driving gender differences in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:19.
- [10] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015;16:45–56.
- [11] Neill DR, Wong SH, Bellosi A, Flynn RJ, Daly M, Langford TKA, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature* 2010;464:1367–70.
- [12] Ebbo M, Crinier A, Vely F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol* 2017;17:665–78.
- [13] Hoyler T, Klose CS, Souabni A, Turqueti-Neves A, Pfeifer D, Rawlins EL, et al. The transcription factor GATA-3 controls cell fate and maintenance of type 2 innate lymphoid cells. *Immunity* 2012;37:634–48.
- [14] Halim TY, Steer CA, Matha L, Gold MJ, Martinez-Gonzalez I, McNagny KM, et al. Group 2 innate lymphoid cells are critical for the initiation of adaptive T helper 2 cell-mediated allergic lung inflammation. *Immunity* 2014;40:425–35.
- [15] Oliphant CJ, Hwang YY, Walker JA, Salimi M, Wong SH, Brewer JM, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+) T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity* 2014;41:283–95.
- [16] Klein Wolterink RG, Kleijman A, van Nimwegen M, Bergen I, de Bruijn M, Levani Y. Pulmonary innate lymphoid cells are major producers of IL-5 and IL-13 in murine models of allergic asthma. *Eur J Immunol* 2012;42:1106–16.
- [17] Martinez-Gonzalez I, Steer CA, Takei F. Lung ILC2s link innate and adaptive responses in allergic inflammation. *Trends Immunol* 2015;36:189–95.
- [18] Doherty TA, Khorram N, Lund S, Mehta AK, Croft M, Broide DH. Lung type 2 innate lymphoid cells express cysteinyl leukotriene receptor 1, which regulates TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:205–13.
- [19] Xue L, Salimi M, Panse I, Mjosberg JM, McKenzie AN, Spits H, et al. Prostaglandin D2 activates group 2 innate lymphoid cells through chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1184–94.
- [20] Wojno ED, Monticelli LA, Tran SV, Alenghat T, Osborne LC, Thome JJ, et al. The prostaglandin D(2) receptor CRTH2 regulates accumulation of group 2 innate lymphoid cells in the inflamed lung. *Mucosal Immunol* 2015;8:1313–23.
- [21] von Moltke J, O'Leary CE, Barrett NA, Kanaoka Y, Austen KF, Locksley RM. Leukotrienes provide an NFAT-dependent signal that synergizes with IL-33 to activate ILC2s. *J Exp Med* 2017;214:27–37.
- [22] Barnig C, Cernadas M, Dutile S, Liu X, Perrella MA, Kazani S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Translation Med* 2013;5(174):ra26.
- [23] Salimi M, Barlow JL, Saunders SP, Xue L, Gutowska-Owsiak D, Wang X, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013;210:2939–50.
- [24] Price AE, Liang HE, Sullivan BM, Reinhardt RL, Easley CJ, Erle DJ, et al. Systemically dispersed innate IL-13-expressing cells in type 2 immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:11489–94.
- [25] Monticelli LA, Sonnenberg GF, Abt MC, Alenghat T, Ziegler CG, Doering TA, et al. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat Immunol* 2011;12:1045–54.
- [26] Brestoff JR, Kim BS, Saenz SA, Stine RR, Monticelli LA, Sonnenberg GF, et al. Group 2 innate lymphoid cells promote beiging of white adipose tissue and limit obesity. *Nature* 2015;519:242–6.
- [27] Fu L, Freishtat RJ, Gordish-Dressman H, Teach SJ, Resca L, Hoffman EP, et al. Natural progression of childhood asthma symptoms and strong influence of sex and puberty. *Ann Am Thorac Soc* 2014;11:939–44.
- [28] Nicolai T, Pereszlenyiova-Blinzakova L, Illi S, Reinhardt D, von Mutius E. Longitudinal follow-up of the changing gender ratio in asthma from childhood to adulthood: role of delayed manifestation in girls. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:280–3.
- [29] Arshad SH, Raza A, Lau L, Bawakid K, Karmaus W, Zhang H, et al. Pathophysiological characterization of asthma transitions across adolescence. *Respir Res* 2014;15:153.
- [30] Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016;16:626–38.
- [31] Kissick HT, Sanda MG, Dunn LK, Pellegrini KL, On ST, Noel JK, et al. Androgens alter T-cell immunity by inhibiting T-helper 1 differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:9887–92.
- [32] Kurukulaaratchy RJ, Karmaus W, Raza A, Matthews S, Roberts G, Arshad SH. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clin Exp Allergy* 2011;41:851–9.
- [33] Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, Tongue N, Zhang H, Matthews S, et al. Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1776–84.
- [34] Kelly C, Gangur V. Sex disparity in food allergy: evidence from the PubMed database. *J Allergy* 2009;2009:159845.
- [35] Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, Kowalski ML, Groblewska A, Jedrzejczak-Czechowicz M, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. *Allergy* 2012;67:1327–37.
- [36] Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, Pouliquen P, Doan S, Chiam-barretta F, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? *Br J Ophthalmol* 2008;92:1097–102.
- [37] Melgert BN, Postma DS, Kuipers I, Geerlings M, Luinge MA, van der Strate BW, et al. Female mice are more susceptible to the development of allergic airway inflammation than male mice. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1496–503.
- [38] Blacquièr MJ, Hylkema MN, Postma DS, Geerlings M, Timens W, Melgert BN. Airway inflammation and remodeling in two mouse models of asthma: comparison of males and females. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:173–81.
- [39] Takeda M, Tanabe M, Ito W, Ueki S, Konno Y, Chihara M, et al. Gender difference in allergic airway remodelling and immunoglobulin production in mouse model of asthma. *Respirology* 2013;18:797–806.
- [40] Hayashi T, Adachi Y, Hasegawa K, Morimoto M. Less sensitivity for late airway inflammation in males than females in BALB/c mice. *Scand J Immunol* 2003;57:562–7.

- [41] Liou CJ, Huang WC. Dehydroepiandrosterone suppresses eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness via modulation of chemokines and Th2 cytokines in ovalbumin-sensitized mice. *J Clin Immunol* 2011;31:656–65.
- [42] Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JK, Korach KS. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology* 1997;138:4613–21.
- [43] Dimitropoulou C, Drakopanagiotakis F, Chatterjee A, Snead C, Catravas JD. Estrogen replacement therapy prevents airway dysfunction in a murine model of allergen-induced asthma. *Lung* 2009;187:116–27.
- [44] Carey MA, Card JW, Bradbury JA, Moorman MP, Haykal-Coates N, Gavett SH, et al. Spontaneous airway hyperresponsiveness in estrogen receptor-alpha-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:126–35.
- [45] Laffont S, Seillet C, Guery JC. Estrogen receptor-dependent regulation of dendritic cell development and function. *Front Immunol* 2017;8:108.
- [46] Melgert BN, Oriss TB, Qi Z, Dixon-McCarthy B, Geerlings M, Hylkema MN, et al. Macrophages: regulators of sex differences in asthma? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:595–603.
- [47] Warren KJ, Sweeter JM, Pavlik JA, Nelson AJ, Devasure JM, Dickinson JD, et al. Sex differences in activation of lung-related type 2 innate lymphoid cells in experimental asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:233–4.
- [48] Laffont S, Blanquart E, Savignac M, Cenac C, Laverny G, Metzger D, et al. Androgen signaling negatively controls group 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 2017;214:1581–92.
- [49] Cephus J-Y, Stier MT, Fuseini H, Yung JA, Toki S, Bloodworth MH, et al. Testosterone attenuates group 2 innate lymphoid cell-mediated airway inflammation. *Cell Reports* 2017;21:2487–99.
- [50] Laffont S, Blanquart E, Guery JC. Sex differences in asthma: a key role of androgen-signaling in group 2 innate lymphoid cells. *Front Immunol* 2017;8:1069.
- [51] Robinette ML, Fuchs A, Cortez VS, Lee JS, Wang Y, Durum SK, et al. Transcriptional programs define molecular characteristics of innate lymphoid cell classes and subsets. *Nat Immunol* 2015;16:306–17.
- [52] Vivier E, van de Pavert SA, Cooper MD, Belz GT. The evolution of innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2016;17:790–4.
- [53] Gasteiger G, Fan X, Dikly S, Lee SY, Rudensky AY. Tissue residency of innate lymphoid cells in lymphoid and nonlymphoid organs. *Science* 2015;350:981–5.