



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Actualités en allergologie : nouveaux acteurs dans les mécanismes immunologiques

Update in allergology: New actors in immunological mechanism

S. Chollet-Martin^{*}, L. de Chaisemartin, V. Granger, P. Nicaise-Roland

Inserm UMRS 996, laboratoire d'immunologie « auto-immunité et hypersensibilités », hôpital Bichat, AP-HP, université Paris-Sud, rue H.-Huchard, 75018 Paris, France

Reçu le 7 janvier 2015 ; accepté le 12 janvier 2015

Mots clés : Neutrophiles ; Cellules lymphoïdes innées ; Asthme ; Hypersensibilité de contact ; Choc anaphylactique

Keywords : Neutrophils; Innate lymphoid cells; Asthma; Contact hypersensitivity; Anaphylactic shock

Ces actualités en immunologie sont essentiellement focalisées sur la mise en évidence récente de nouveaux acteurs immunologiques dans les réactions allergiques. En effet, ces dernières années des mécanismes originaux ont été décrits impliquant de nouveaux intervenants cellulaires, comme les neutrophiles (PN) ou les cellules lymphoïdes innées (ILC) ou bien des cytokines épithéliales, dans différents types d'hypersensibilités (retardées ou immédiates).

1. Rôle des neutrophiles dans les réactions allergiques

Outre leur réponse anti-infectieuse dont les mécanismes sont connus depuis longtemps, les neutrophiles possèdent des fonctions originales décrites ces dernières années leur permettant de jouer un rôle fondamental dans la réponse immunitaire adaptative, via des interactions finement régulées avec les cellules dendritiques (DC) et les lymphocytes par exemple. Ces mécanismes en sont au tout début de leur description au cours des réactions allergiques.

1.1. Hypersensibilité de contact (HSC)

Deux modèles d'HSC murins avec déplétion en neutrophiles (délétion génique et déplétion par anticorps) ont été décrits en 2014. En réponse à des haptènes chimiques déposés sur la peau

de l'oreille, il a été démontré que les neutrophiles étaient impliqués dans la réaction locale cutanée à la fois dans la phase d'élicitation mais aussi de façon très intéressante dans la phase de sensibilisation [1]. Ces neutrophiles participent à la migration des DC vers les ganglions et leur permettent une interaction optimale avec les LyT spécifiques. De plus le G-CSF est impliqué dans la migration des neutrophiles dans ces modèles [2].

1.2. Asthme atopique

Le mécanisme classique de l'asthme atopique implique la génération préférentielle de lymphocytes T spécifiques de type Th2 en réponse à un allergène. La synthèse d'IL-4, IL-5 et IL-13 va promouvoir la libération d'IgE qui, fixées sur les récepteurs de haute affinité (RFcε) à la surface des mastocytes, réagiront avec l'allergène réintroduit et provoqueront la libération de médiateurs actifs, impliqués dans la bronchoconstriction et l'inflammation des voies aériennes. Les éosinophiles activés par l'IL-5 renforcent cet effet.

En marge de ce mécanisme classique, l'implication des LyT de type Th17 a été plus récemment mise en évidence chez un sous-groupe de patients plus sévères, cortico-résistants, dont l'atopie est plus difficile à mettre en évidence [3], et plus fréquemment infectés. L'IL-17 produite va, en particulier, stimuler la production de chimiokines comme l'IL-8 par les cellules épithéliales pulmonaires entraînant ainsi le recrutement de PN dans les voies aériennes [4]. Dans cet environnement inflammatoire, les PN sont activés et libèrent la métalloprotéase MMP9 [5],

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sylvie.chollet-martin@u-psud.fr (S. Chollet-Martin).

l'élastase, la myeloperoxydase, l'IL-8, et le *platelet activating factor* (PAF). De plus, une augmentation d'expression de la molécule CD66b, médiateur de l'adhérence des PN aux cellules endothéliales, a été récemment mise en évidence dans ce contexte [6]. Ces travaux récents suggèrent donc que les PN jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'asthme, au moins dans certaines formes de la maladie. Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués permettrait d'envisager des cibles thérapeutiques plus spécifiques.

1.3. Choc anaphylactique

L'implication des PN au cours de l'anaphylaxie a récemment été démontrée dans un modèle murin [7] et est en cours d'évaluation par notre équipe au cours du choc anaphylactique per-anesthésique (étude multicentrique NASA) ; dans ce cadre, nos résultats préliminaires suggèrent l'activation des PN au moment du choc, en réponse à la fixation de complexes immuns IgG spécifiques/allergène (curare myorelaxant) sur les récepteurs Fc pour les IgG (FcγR) présents sur les PN (résultats non publiés).

1.4. Interactions entre les neutrophiles, les cellules dendritiques et les Th2 in vitro

L'implication des neutrophiles dans la physiopathologie des maladies allergiques semble donc prouvée dans différentes situations cliniques et modèles expérimentaux. Des données in vitro récentes viennent approfondir la compréhension des mécanismes potentiels, grâce à l'étude d'interactions cellulaires. En particulier, il a été montré que les prostaglandines D2 et le leucotriène E4, libérés à la phase précoce de l'activation mastocytaire, activent les Th2 et leur font produire des médiateurs activateurs des neutrophiles (chimiokines) [8]. D'autre part, les PN activés produisent des *neutrophil extracellular traps* ou NETs qui peuvent moduler la maturation des DC et favoriser une polarisation Th2, essentielle dans la réaction allergique [9].

2. Rôle des cellules lymphoïdes innées (ILC) dans les réactions allergiques

Récemment décrites, les cellules lymphoïdes innées de type 2 ou ILC2 produisent des cytokines de type 2 (IL-5, IL-13) et peuvent induire une réponse Th2. Elles seraient impliquées dans l'amplification de la réaction inflammatoire allergique (modèle murin de dermatite atopique et asthme chez l'homme). De plus, des études récentes suggèrent que le nombre d'ILC2 diminuerait au cours de l'immunothérapie allergénique (ITA) chez les patients asthmatiques [10]. Ces nouvelles données devront être confirmées sur de plus amples études et permettront de mieux comprendre les mécanismes de l'ITA.

3. Rôle des cytokines épithéliales dans les réactions allergiques

Les progrès sont croissants et rapides dans la connaissance du rôle des cytokines épithéliales dans les réactions allergiques

depuis quelques années. En particulier, l'IL-33, l'IL-25 et TSLP sont impliquées dans le remodelage et la fibrose pulmonaire, la polarisation Th2 ou la génération d'ILC2 (revue générale dans la référence [11]). Leur importance semble majeure dans l'asthme.

4. Interface allergie/autoimmunité

Pour finir cette revue des nouveautés immunologiques en allergologie, il paraît intéressant de noter un nouveau lien démontré entre allergie et auto-immunité. En effet, la présence d'auto-anticorps de nature IgE a été régulièrement observée dans certaines maladies auto-immunes, sans que leur rôle pathogène n'ait été bien déterminé ; un travail récent démontre que la présence d'auto-anticorps d'isotype IgE au cours du lupus (modèle murin et patients lupiques) est associée à la sévérité de la maladie et à la présence de basophiles activés [12].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Weber FC, Németh T, Csepregi JZ, Dudeck A, Roers A, Ozsvári B, et al. Neutrophils are required for both the sensitization and elicitation phase of contact hypersensitivity. *J Exp Med* 2015;212(1):15–22.
- [2] Christensen AD, Skov S, Haase C. The role of neutrophils and G-CSF in DNFB-induced contact hypersensitivity in mice. *Immun Inflamm Dis* 2014;2(1):21–34.
- [3] Lindén A, Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur Respir J* 2014;44(5):1319–31.
- [4] Raedler D, Ballenberger N, Klucker E, Böck A, Otto R, Prazeres da Costa O, et al. Identification of novel immune phenotypes for allergic and nonallergic childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(1):81–91.
- [5] Ventura I, Vega A, Chacón P, Chamorro C, Aroca R, Gómez E, et al. Neutrophils from allergic asthmatic patients produce and release metalloproteinase-9 upon direct exposure to allergens. *Allergy* 2014;69(7):898–905.
- [6] Aroca R, Chamorro C, Vega A, Ventura I, Gómez E, Pérez-Cano R, et al. Immunotherapy reduces allergen-mediated CD66b expression and myeloperoxidase levels on human neutrophils from allergic patients. *PLoS ONE* 2014;9(4):e94558.
- [7] Jönsson F, Mancardi DA, Zhao W, Kita Y, Iannascoli B, Khun H, et al. Human FcγRIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood* 2012;119(11):2533–44.
- [8] Xue L, Fergusson J, Salimi M, Panse I, Ussher JE, Hegazy AN, et al. Prostaglandin D2 and leukotriene E4 synergize to stimulate diverse TH2 functions and TH2 cell/neutrophil crosstalk. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1184–94.
- [9] Barrientos L, Bignon A, Gueguen C, de Chaisemartin L, Gorges R, Sandré C, et al. Neutrophil extracellular traps downregulate lipopolysaccharide-induced activation of monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2014;193(11):5689–98.
- [10] Bartemes KR, Kephart GM, Fox SJ, Kita H. Enhanced innate type 2 immune response in peripheral blood from patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(3):671–80000.
- [11] Divekar R, Kita H. Recent advances in epithelium-derived cytokines (IL-33, IL-25, and thymic stromal lymphopoietin) and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(1):98–103.
- [12] Dema B, Charles N, Pellefigues C, Ricks TK, Suzuki R, Jiang C, et al. Immunoglobulin E plays an immunoregulatory role in lupus. *J Exp Med* 2014;211(11):2159–68.