



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 (2019) xxx–xxx

Les récepteurs activateurs pour le fragment Fc des IgG à la surface des neutrophiles : implication dans l'anaphylaxie

Activating IgG Fc receptors on neutrophils: Involvement in anaphylaxis

S. Chollet-Martin^{a,*,b}, V. Granger^{a,b}, L. de Chaisemartin^{a,b}

^a GHUPNVS, laboratoire d'immunologie « Autoimmunité et Hypersensibilités », hôpital Bichat, 46, rue H. Huchard, Paris, France

^b Inserm UMRS 996, faculté de pharmacie, 92290 Chatenay-Malabry, université Paris-Sud, Paris, France

Reçu le 14 février 2019 ; accepté le 18 février 2019

Mots clés : IgG ; FcγR ; Neutrophile ; Anaphylaxie

Keywords : IgG; Fc-γR; Neutrophil; Anaphylaxis

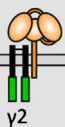
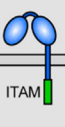
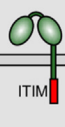
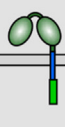
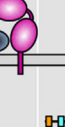
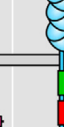
Les réactions anaphylactiques sont communément expliquées par la libération rapide de médiateurs comme l'histamine par des mastocytes et des basophiles, après fixation de l'allergène sur les IgE spécifiques, elles-mêmes fixées sur le récepteur de haute affinité pour le fragment Fc des IgE (FcεRI). Cependant, il a été récemment suggéré que parmi les mécanismes non-IgE dépendants, un mécanisme mettant en jeu les neutrophiles, les IgG, les récepteurs pour le fragment Fc des IgG (FcγR) et des médiateurs comme le *platelet activating factor* (PAF) pouvait également participer aux signes cliniques.

1. Structure, fonction et expression des FcγR chez l'homme

Parmi ces récepteurs, 5 sont activateurs : FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIC, FcγRIIIA, FcγRIIIB, et un seul est inhibiteur : FcγRIIB. Les FcγRIIA et FcγRIIIA pourraient dans certains cas être inhibiteurs lorsqu'ils adoptent une conformation dite ITAMi. Deux autres récepteurs se lient aux IgG après leur internalisation : le FcRn et TRIM2. Le tableau suivant résume ces données ainsi que leur distribution cellulaire (d'après [1]).

* Auteur correspondant.

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

Human FcγR									
Name	FcγRI	FcγRIIA	FcγRIIB	FcγRIIC	FcγRIIIA	FcγRIIIB	FcRn	TRIM21	FcRL5
CD	CD64	CD32A	CD32B	CD32C	CD16A	CD16B	-	-	CD307e
Gene	FCGR1A	FCGR2A	FCGR2B	FCGR2C	FCGR3A	FCGR3B	FCGRT	TRIM21	FCRL5
									
Major role	Activation	Activation; ITAM-inhibition	Inhibition	Activation	Activation; ITAM-inhibition	Decoy; Activation	IgG recycling; transport; Ag pres.	Activation; proteasome; viral degradation	Inhibition/Activation ?
B cell	-	-	+	-	-	-	low	+	+
T cell	-	-	-	-	-	-	-	+	-
NK cell	-	-	-1	+	-	+	-	+	-
Mono/MΦ	+	+	+/-	+	-	+	-	+	-
Neutrophil	[+]	+	+/-	+	-	+	+	+	-
DC	+	+	+	-	-	-	+	+	-
Basophil	-	+	+	-	-	+/-	-	+	-
Mast cell	[+]	+	-	-	-	-	?	+	-

2. Activation des FcγR sur les neutrophiles

La plupart des neutrophiles (PN) n'expriment que des récepteurs activateurs (FcγRIIA et FcγRIIIB de manière constitutive, FcγRI de manière inductible), mais pas de récepteur inhibiteur (FcγRIIB). L'agrégation multivalente des FcγRs par des complexes immuns active de nombreuses fonctions du PN comme la phagocytose, l'explosion oxydative, la clairance des complexes immuns, la formation de « neutrophil extracellular traps » (NETs), l'apoptose, la dégranulation et la synthèse de novo de cytokines, de médiateurs pro-inflammatoires ou vaso-actifs.

Ces réponses cellulaires font suite à l'activation d'une cascade de signalisation impliquant l'activation des kinases Src et syk, de la phospholipase Cγ, de la voie des MAP kinases, des GTPases rho et rac, puis de divers facteurs de transcription (NF-κB, AP-1 et NFAT) aboutissant à la libération de cytokines.

3. Implication de ces mécanismes IgG/neutrophiles dans l'anaphylaxie

3.1. Apport des modèles animaux

Afin de documenter ces mécanismes, deux grands modèles d'anaphylaxie expérimentale ont été développés : l'anaphylaxie passive (PSA) et l'anaphylaxie active (ASA) plus proche du choc anaphylactique chez l'homme.

Des modèles de PSA dans lesquels des IgG et non plus des IgE sont injectées ont permis de suggérer l'implication de l'axe IgG-FcγR dans l'induction du choc. De plus, l'invalidation d'une combinaison variable de FcR activateurs ainsi que l'emploi d'anticorps bloquants permettent d'étudier le rôle d'un récepteur donné. La déplétion et le transfert d'une population cellulaire donnée préalablement à l'induction du choc permettent d'étudier la contribution de celle-ci dans la réaction observée.

L'emploi de souris invalidées pour l'ensemble de leurs récepteurs activateurs aux IgG et IgE à l'exception du FcγRIV (souris

5KO), a permis de mettre en lumière le rôle majeur des PN au cours de l'ASA. De plus, le suivi en temps réel de l'activation des PN par bioluminescence a mis en évidence une activation très précoce de ces cellules durant le choc anaphylactique [2].

Les efforts actuels se concentrent sur l'étude de souris transgéniques humanisées qui n'expriment aucun récepteur murin endogène. Les expériences menées sur des souris transgéniques pour le FcγRI et le FcγRIIA ont démontré que ces récepteurs étaient individuellement suffisants pour induire une réaction anaphylactique. Chez ces souris, la libération de PAF par les PN joue un rôle primordial dans l'induction du choc [3]. Enfin, le déclenchement d'un choc anaphylactique après administration d'IgG agrégées chez des souris exprimant la majorité des récepteurs aux IgG humains suggère l'existence d'un mécanisme IgG-médié chez l'homme [1]. Les signaux activateurs des IgG dominent les signaux inhibiteurs induits par l'engagement du récepteur inhibiteur FcγRIIB.

3.2. Pertinence chez l'homme

L'ensemble de ces observations permet d'envisager que les IgG 10⁵–10⁶ fois plus abondantes que les IgE ainsi que les PN 100 fois plus nombreux que les basophiles puissent être des acteurs majeurs de l'allergie [4,5].

Plusieurs études cliniques ont rapporté la survenue de réactions anaphylactiques en présence d'IgG spécifiques mais en l'absence d'IgE spécifiques. Ce type de réactions a été décrit lors de l'administration d'IgIV chez des sujets déficitaires en IgA (avec IgG anti-IgA), de divers anticorps monoclonaux, de dextran ou d'aprotinine.

Chez la souris, le PAF constitue le médiateur clé de l'anaphylaxie IgG-médiée. Ce médiateur très puissant est très rapidement dégradé dans la circulation par la PAF acétylhydrolase (PAF-AH). De manière intéressante, la concentration de PAF a été corrélée à la sévérité de l'anaphylaxie dans

une cohorte de patients arrivant aux urgences [6]. Le PAF étant libéré majoritairement par les PN via la stimulation des FcγR, il est tentant de voir dans ces résultats le reflet de l'implication de l'axe PN-IgG-PAF dans l'anaphylaxie chez l'homme.

Une étude prospective multicentrique francilienne a été menée récemment chez 86 patients suspects de choc anaphylactique peropératoire à un curare myorelaxant et 86 témoins appariés (étude NASA) [7]. Il a été montré que la sévérité de la réaction anaphylactique était corrélée à la concentration sérique des IgG spécifiques anti-ammoniums quaternaires ainsi qu'à plusieurs marqueurs d'activation des PN (concentration d'élastase, expression de molécules d'adhérence, libération de NETs, consommation de la PAF-AH). Une diminution de l'expression des FcγRIIA et FcγRIIIA à la surface des PN témoignait de l'internalisation de ces récepteurs suite à leur engagement après l'injection du curare. Ces anomalies biologiques étaient corrigées 6 semaines après la réaction anaphylactique. Un modèle in vitro a pu être développé en parallèle, démontrant que des IgG spécifiques humaines anti-curare étaient capables d'activer les PN en présence de curare, suggérant fortement la formation de complexes immuns et l'activation des FcγR. De manière intéressante, ces résultats ont pu être observés chez des patients dont le mécanisme IgE-médié du choc anaphylactique peropératoire n'avait pas pu être prouvé in vitro ou in vivo par les tests cutanés. Il peut donc être suggéré qu'un mécanisme lié à l'activation des PN par des IgG via les FcγR peut être mis en place de façon concomitante au mécanisme IgE-dépendant, ou bien de manière isolée. D'autre part, l'activation des plaquettes via les FcγR qu'elles expriment également a été mise en évidence dans un modèle murin et chez des patients [8]. Ces données renforcent l'idée que des complexes immuns allergène/IgG anti-allergène peuvent activer les cellules exprimant

certaines FcγR, comme les PN, les plaquettes ou d'autres cellules.

Cette voie d'activation pourrait dans l'avenir être explorée de manière plus systématique afin de mieux définir les phénotypes et endotypes des patients, et constituer une approche diagnostique supplémentaire.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Gillis C, Gouel-Chéron A, Jönsson F, Bruhns P. Contribution of Human FcγRs to Disease with Evidence from Human Polymorphisms and Transgenic Animal Studies. *Front Immunol* 2014;5:254.
- [2] Jönsson F, Mancardi DA, Kita Y, Karasuyama H, Iannascoli B, Van Rooijen N, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest* 2011;121:1484–96.
- [3] Mancardi DA, Albanesi M, Jönsson F, Iannascoli B, Van Rooijen N, Kang X, et al. The high-affinity human IgG receptor FcγRI (CD64) promotes IgG-mediated inflammation, anaphylaxis, and antitumor immunotherapy. *Blood* 2013;121:1563–73.
- [4] Malbec O, Cassard L, Albanesi M, Jönsson F, Mancardi D, Chicanne G, et al. Trans-inhibition of activation and proliferation signals by Fc receptors in mast cells and basophils. *Sci Signal* 2016;9:459.
- [5] Jönsson F, Daëron M. Mast cells and company. *Front Immunol* 2012;3:16.
- [6] Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, Blyth T, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358:28–35.
- [7] Gouel-Chéron A, de Chaisemartin L, Jönsson F, Nicaise-Roland P, Granger V, Sabahov A, et al. A low end-tidal CO2 value is a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth* 2017;119:908–17.
- [8] Beutier H, Hechler B, Godon O, Wang Y, Gillis CM, de Chaisemartin L, et al. Platelets expressing IgG receptor FcγRIIA/CD32A determine the severity of experimental anaphylaxis. *Sci Immunol* 2018;3:22.