



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

Mise au point

Les IgG, leurs récepteurs et les neutrophiles : acteurs de la réaction anaphylactique ?

IgG, their receptors and neutrophils: Actors of the anaphylactic reaction?

P. Bruhns

Inserm U 760, unité d'allergologie moléculaire et cellulaire, département d'immunologie, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France

Reçu le 12 décembre 2011 ; accepté le 3 février 2012

Résumé

L'anaphylaxie est une réaction allergique hyper-aigüe qui se développe en quelques minutes après rencontre avec l'allergène chez l'homme. Les modèles animaux d'anaphylaxie passive proposent que l'anaphylaxie dépende des IgE, de récepteurs activateurs pour les IgE (FcεRI), des mastocytes et de l'histamine. Cependant, l'injection d'anticorps (IgG1) et d'antigène induit également l'anaphylaxie (anaphylaxie passive) qui dépend d'un récepteur activateur pour les IgG (FcγRIIIA) et, probablement, des basophiles. Néanmoins, l'injection d'antigène dans des animaux immunisés (anaphylaxie active) ne requiert ni les IgE, ni le FcεRI, ni les FcγRIIIA, ni les mastocytes, ni les basophiles. Nous avons montré récemment que l'anaphylaxie active implique les IgG, les récepteurs activateurs pour les IgG FcγRIIIA et FcγRIV, le *Platelet-Activating Factor*, les neutrophiles (et les basophiles). La déplétion de neutrophiles inhibe l'anaphylaxie, alors que le transfert de neutrophiles humains restaure l'anaphylaxie chez des souris résistantes. Des récepteurs pour les IgG exprimés sur les neutrophiles humains pourraient donc contribuer à l'anaphylaxie. Chez l'homme, les neutrophiles, n'expriment ni FcγRIIIA ni FcγRIV, mais le récepteur activateur pour les IgG FcγRIIA. Nous avons étudié le rôle du FcγRIIA humain dans l'anaphylaxie en créant de nouvelles souris transgéniques pour ce récepteur. Dans ces souris, le FcγRIIA est suffisant pour induire l'anaphylaxie active et passive, qui requiert les monocytes/macrophages et les neutrophiles. Nos résultats dévoilent un rôle inattendu des IgG, de leurs récepteurs et des neutrophiles dans l'anaphylaxie, et suggèrent que les neutrophiles (et monocytes) activés par le FcγRIIA contribuent à l'anaphylaxie humaine.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Anaphylaxie ; Modèle animal ; IgG ; Neutrophiles ; PAF

Abstract

Anaphylaxis is a systemic hyperacute allergic reaction that develops within minutes following antigen/allergen exposure in humans. Animal models of passive anaphylaxis proposed that anaphylaxis is an IgE-dependent, FcεRI-dependent, mast cell-dependent, histamine-dependent reaction. Anaphylaxis, however, can be induced by IgG antibodies. For example, IgG1-induced passive systemic anaphylaxis depends on the activating IgG receptor FcγRIIIA and, perhaps, on basophils. Surprisingly, active systemic anaphylaxis in mice required neither IgE, nor FcεRI, nor mast cells or basophils. We showed recently that active systemic anaphylaxis involves IgG antibodies, activating IgG receptors FcγRIIIA and FcγRIV, platelet-activating factor (PAF), neutrophils and, to a lower extent, basophils. Neutrophil depletion inhibited active, but also passive, systemic anaphylaxis. Importantly, human neutrophils restored anaphylaxis in anaphylaxis-resistant mice, demonstrating that neutrophils are sufficient to induce anaphylaxis and that IgG receptors on human neutrophils may be responsible for anaphylaxis induction. In humans, neutrophils, like mast cells, basophils and eosinophils, do not express FcγRIIIA or FcγRIV, but the activating IgG receptor FcγRIIA. We therefore extended our investigation to the role of human FcγRIIA in systemic anaphylaxis by generating novel FcγRIIA-transgenic mice. We found that in these mice FcγRIIA was sufficient to trigger both active and passive systemic anaphylaxis. We identified monocyte/macrophages and neutrophils to be responsible for FcγRIIA-dependent passive systemic anaphylaxis. Supporting these findings, human monocytes and neutrophils produced anaphylactogenic mediators following FcγRIIA engagement. Our results therefore unravel an unexpected role of IgG, IgG receptors and neutrophils in anaphylaxis and suggest that neutrophils (and monocytes) activated by IgG-induced aggregation of FcγRIIA can contribute to human anaphylaxis.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Anaphylaxis; Animal model; IgG; Neutrophils; PAF

Adresse e-mail : bruhns@pasteur.fr.

1877-0320/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

doi:10.1016/j.reval.2012.02.003

Pour citer cet article : Bruhns P. Les IgG, leurs récepteurs et les neutrophiles : acteurs de la réaction anaphylactique ? Rev Fr Allergol (2012), doi:10.1016/j.reval.2012.02.003

1. Introduction

L'anaphylaxie est une réaction allergique hyper-aiguë pouvant être fatale, dont l'incidence augmente en parallèle avec les maladies allergiques. Les anaphylaxies les plus fréquentes sont dues à des allergies alimentaires, médicamenteuses et aux venins [1]. Cette manifestation d'hypersensibilité immédiate est due à la libération de médiateurs qui induisent une vasodilatation des vaisseaux, une augmentation de la perméabilité vasculaire et une constriction bronchique qui concourent à induire une chute de la pression artérielle, une tachycardie, des troubles cardiaques et respiratoires (spasme, œdème, asphyxie pulmonaire) et, parfois, la mort [2]. Les traitements par administration d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs et, éventuellement, d'adrénaline ne préviennent pas toujours d'une issue fatale.

Les conditions d'urgence dans lesquelles surviennent les épisodes anaphylactiques limitent considérablement leur étude en clinique chez l'homme. Divers modèles animaux ont été développés pour circonvenir ces difficultés et proposer des mécanismes. Des études chez la souris ont permis de proposer différents mécanismes à l'origine de l'anaphylaxie. À chaque modèle son mécanisme. Deux types de modèles expérimentaux sont utilisés :

- des protocoles « actifs » d'anaphylaxie systémique (ASA) [2] dans lesquels les animaux sont immunisés avec l'antigène en présence d'adjuvant (alun, adjuvant de Freund...) afin d'induire une réponse anticorps dirigée contre l'antigène. L'anaphylaxie est déclenchée par injection intraveineuse de l'antigène, mimant une anaphylaxie médicamenteuse, voire aux venins ;
- des protocoles « passifs » d'anaphylaxie systémique (PSA) dans lesquels l'anticorps spécifique puis l'antigène sont injectés à l'animal, ou bien des complexes anticorps-antigène préformés *in vitro* sont injectés.

Ces modèles passifs ne miment pas de situation clinique particulière. Ils correspondent, en revanche, à une situation définie dans laquelle un seul type d'anticorps est responsable de l'induction d'anaphylaxie, ce qui permet d'identifier plus facilement les acteurs de la réaction. L'analyse des modèles de PSA, par l'identification de mécanismes uniques à chaque modèle, pourrait permettre de reconstituer la complexité de la réaction anaphylactique humaine à laquelle de multiples mécanismes contribuent certainement.

En fonction du modèle utilisé et même, parfois, en fonction de l'antigène utilisé, différents types d'anticorps, de récepteurs pour les anticorps, de cellules effectrices et de médiateurs ont été mis en cause dans ces modèles de PSA et d'ASA. Même si de nombreuses différences apparaissent entre ces études, tous ces modèles requièrent des récepteurs pour la portion Fc des anticorps (FcR) qui permettent aux anticorps d'effectuer des fonctions biologiques [3]. Bien évidemment les récepteurs pour les IgE (FcεR) [4] ou les récepteurs pour les IgG (FcγR) seront mis à contribution dans des modèles utilisant des IgE ou des IgG, respectivement. En revanche, leurs contributions respectives

dans des modèles intégrant des anticorps de type IgG et IgE (comme dans l'ASA) restent méconnues. Nous avons démontré récemment que les IgG, leurs récepteurs et les neutrophiles sont des acteurs majeurs de l'ASA [5], alors que les IgE, leurs récepteurs et les mastocytes ne semblent pas y contribuer (résumé dans [6]). Les FcγR étant très différents entre la souris et l'homme [7], nous avons également caractérisé les propriétés anaphylactogéniques du FcγR le plus largement exprimé chez l'homme, le FcγRIIA (CD32A) [8] (Fig. 1). Cette dernière étude nous a permis de confirmer le rôle des neutrophiles, mais aussi des monocytes, dans l'anaphylaxie systémique. Elle nous a également permis d'améliorer la pertinence physiopathologique de ces modèles expérimentaux par l'utilisation de souris exprimant des FcγR humains. Nos études suggèrent que les IgG, les FcγR et les monocytes et neutrophiles contribuent dans certains cas à l'anaphylaxie chez l'homme. Nous discuterons ici de nos résultats en comparaison des avancées récentes dans le domaine.

2. Actualité des modèles d'anaphylaxie passive

2.1. Modèle IgE-PSA

Les modèles de PSA utilisant des anticorps de type IgE (IgE-PSA), injectés 24 heures avant l'antigène (ou allergène), ont permis de démontrer que des souris déficientes en récepteurs de forte affinité pour les IgE, les FcεRI (Fig. 2), sont résistantes à l'induction d'anaphylaxie [9]. Alors que les FcεRI sont exprimés à la fois par les mastocytes et les basophiles [4], des souris déficientes en *c-kit* (*W/W^v* ou *W^{sh}/W^{sh}*) et ainsi en mastocytes, sont résistantes à l'IgE-PSA [10]. Les basophiles étant présents et fonctionnels dans les souris *W/W^v* et *W^{sh}/W^{sh}* [11], ils ne peuvent donc pas remplacer les mastocytes dans ce modèle d'anaphylaxie. Soutenant ces résultats, la déplétion des basophiles par des anticorps spécifiques [12] n'altère pas l'IgE-PSA chez des souris sauvages [13]. L'IgE-PSA est donc dépendante des FcεRI et des mastocytes, mais pas des basophiles. L'activation des mastocytes, déclenchée par

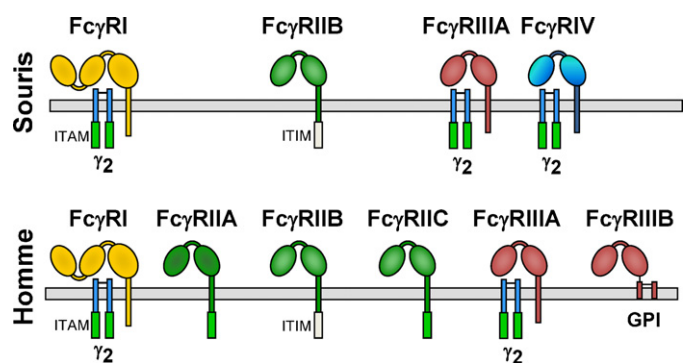


Fig. 1. FcγR de souris et d'homme. Représentation schématique des FcγR de souris (haut) et d'homme (bas). Les sous-unités de transduction du signal Fcγ (sous forme de dimères, γ₂), associées à certains FcγR activateurs, sont représentées en bleu. Les motifs intracytoplasmiques activateurs (ITAM, rectangle vert) ou inhibiteurs (ITIM, rectangle blanc) sont représentés. Le FcγRIIB humain est un récepteur ancré à un groupement glycosylphosphatidylinositol (GPI).

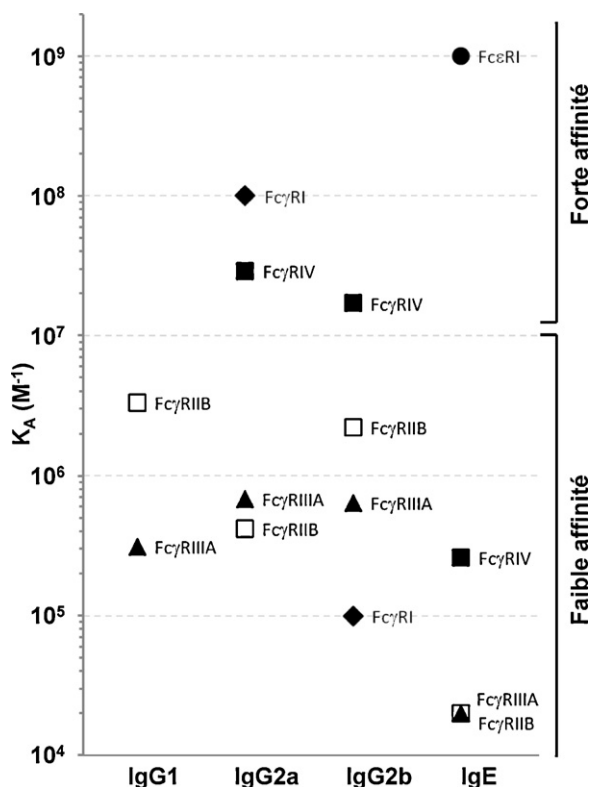


Fig. 2. Constantes d'affinité du FcεRI et des FcγR de souris pour les IgE et sous-classes d'IgG de souris. Les constantes d'affinité (K_A) indiquées sont une compilation des données publiées dans [23,24,36]. Les K_A de FcγR humains pour les IgG humaines ont été publiées dans [37].

l'agrégation des FcεRI à la suite de la fixation d'antigène/allergène par les IgE qui y sont fixées, induit la dégranulation des mastocytes et la libération d'une multitude de médiateurs anaphylactogéniques [14] parmi lesquels l'histamine, des leucotriènes, des prostaglandines, des thromboxanes et des dérivés de l'acide arachidonique dont le *platelet activating factor* (PAF) [15]. Pourtant, la déficience en histidine décarboxylase, et donc en production d'histamine [16], ou l'injection d'antagonistes des récepteurs de type 1/2 de l'histamine (H1R/H2R) à des souris sauvages suffit à protéger ces souris de l'IgE-PSA [17]. Confirmant le potentiel anaphylactogénique de l'histamine, l'injection d'histamine suffit à induire un épisode anaphylactique chez la souris [16]. En conclusion dans ce modèle d'IgE-PSA, les IgE injectées à la souris sensibilisent les mastocytes en se fixant sur les FcεRI qu'ils expriment, ce qui permet l'agrégation des FcεRI en présence d'antigène conduisant à la dégranulation des mastocytes et à la libération d'histamine [18], responsable de l'anaphylaxie. C'est ce modèle d'anaphylaxie expérimentale qui a conduit au dogme actuel et aux tests cliniques « classiques » de dosages d'IgE spécifiques et d'histamine/tryptase.

2.2. Modèles IgG-PSA

2.2.1. IgG1-PSA

Des modèles de PSA utilisant des anticorps de type IgG1 (IgG1-PSA), injectés quelques heures avant l'antigène ou sous

forme de complexes IgG1-antigène, ont permis de démontrer que des souris déficientes en récepteurs de faible affinité pour les IgG, les FcγRIIIA (CD16A) (Fig. 1–2), sont résistantes à l'induction d'anaphylaxie [19]. Ce résultat n'est pas surprenant car les FcγRIIIA sont les seuls récepteurs activateurs pour les IgG1 chez la souris. Alors que les FcγRIIIA sont exprimés sur la majorité des cellules myéloïdes (mastocytes, basophiles, monocytes, neutrophiles, éosinophiles, cellules dendritiques) et sur les cellules NK [7], la déplétion des basophiles par des anticorps spécifiques suffirait à protéger des souris sauvages de l'IgG1-PSA. De plus, les souris W^{sh}/W^{sh} , déficientes en mastocytes, ne sont pas protégées de l'IgG1-PSA. Selon cette étude, l'IgG1-PSA serait dépendante des basophiles, mais pas des mastocytes [13]. Ce résultat a été infirmé par des expériences d'IgG1-PSA utilisant des souris déficientes en basophiles [20], sans toutefois démontrer quelle population cellulaire était responsable de l'IgG1-PSA chez ces souris. On ne peut néanmoins pas exclure que les anticorps anti-basophiles altèrent la fonction d'autres cellules dans le premier travail, ni qu'une autre population cellulaire soit altérée dans sa représentation ou sa fonction chez les souris déficientes en basophiles et puisse ainsi « compenser » l'absence de ces cellules. La(les) population(s) cellulaire(s) responsable(s) de l'IgG1-PSA reste(nt) donc à identifier. Quelle que soit la population cellulaire responsable, des antagonistes du récepteur du PAF suffisent à abolir l'IgG1-PSA chez des souris sauvages, alors que des antihistaminiques n'ont pas d'effet [13,21]. Confirmant le potentiel anaphylactogénique du PAF, l'injection intraveineuse de PAF suffit à induire un épisode anaphylactique chez la souris [13]. En conclusion dans ce modèle d'IgG1-PSA, les IgG1 complexées à l'antigène induisent l'agrégation des FcγRIIIA conduisant à la libération de PAF, responsable de l'anaphylaxie, par des cellules restant à identifier (Fig. 3).

2.2.2. IgG2b-PSA

Même si l'IgG1 est la sous-classe d'IgG majoritaire chez la souris et chez l'homme, d'autres sous-classes pourraient potentiellement induire des réactions anaphylactiques puisqu'elles se fixent et agrègent différents FcγR dans les deux espèces [22]. Nous avons donc développé un modèle de PSA utilisant des anticorps de type IgG2b (IgG2b-PSA), injectés sous forme de complexes IgG2b-antigène [5]. Alors que les IgG2b se fixent à tous les FcγR chez la souris (FcγRI, FcγRIIB, FcγRIIIA, FcγRIV) (Tableau 1), nous avons pu démontrer que le FcγRIV [23], un récepteur de forte affinité pour les IgG2a et IgG2b [24] (Fig. 1–2), était nécessaire à l'IgG2b-PSA en bloquant ce récepteur in vivo. Confirmant ce résultat, des souris exprimant uniquement le FcγRIV, mais pas des souris n'exprimant aucun FcR activateur, sont capables de développer une IgG2b-PSA [5]. Ce résultat était tout à fait inattendu puisque le FcγRIV n'est exprimé ni sur les mastocytes, ni sur les basophiles, ni sur les éosinophiles [24], les effecteurs probables de l'anaphylaxie. Alors que le FcγRIV est exprimé sur les monocytes, macrophages et neutrophiles [23], la déplétion des neutrophiles suffit à protéger des souris sauvages de l'IgG2b-PSA [5]. Les neutrophiles ne sont pourtant pas, à priori, des effecteurs de l'anaphylaxie. La concentration sérique de PAF

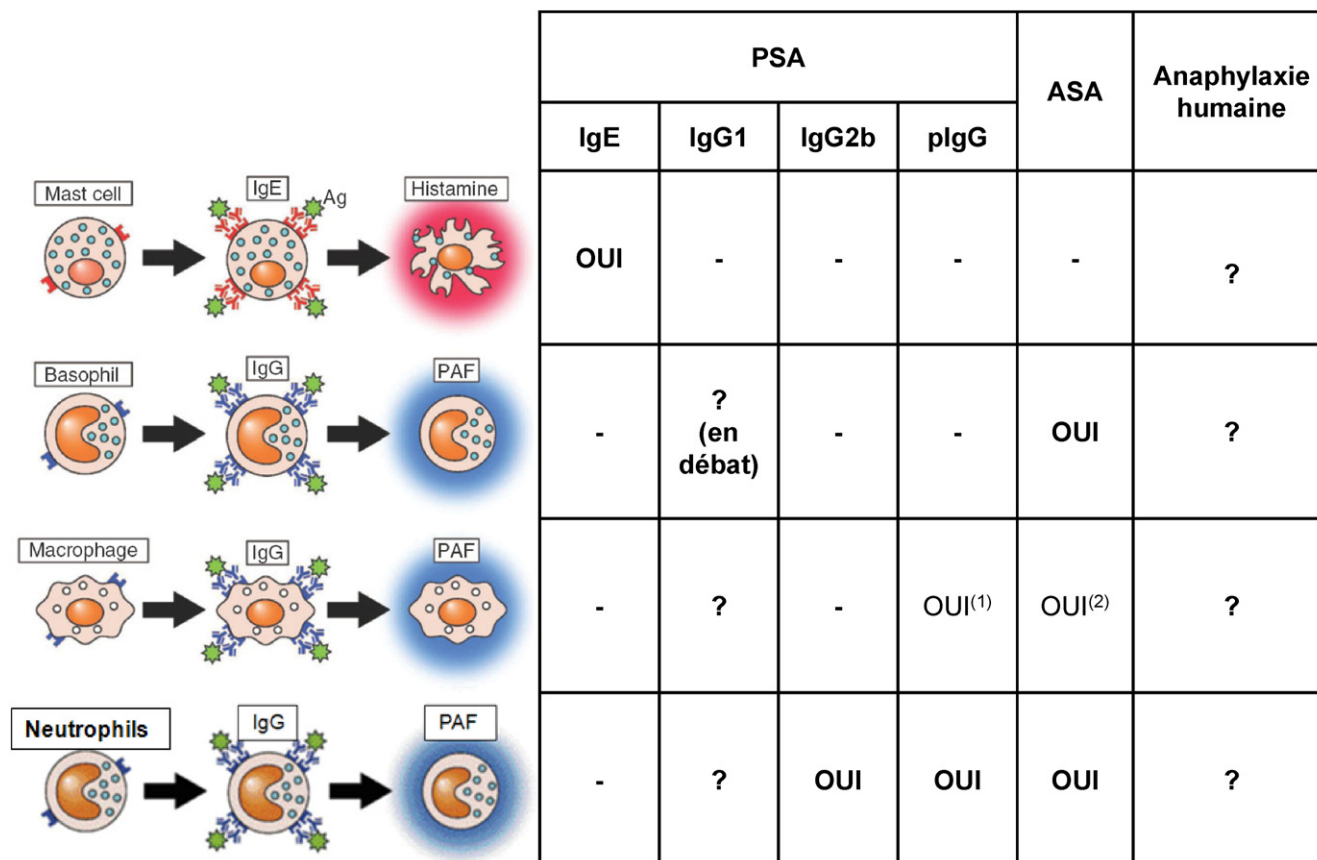


Fig. 3. Contribution respective de voies d'activation à un modèle d'anaphylaxie particulier. Gauche : représentation schématique d'une cellule activée en présence d'un anticorps de type IgE (rouge) ou IgG (bleu) et de son antigène (vert), conduisant à la libération d'un médiateur anaphylactogénique. Droite : le tableau indique si le mécanisme en question est impliqué/responsable du modèle d'anaphylaxie correspondant. 1. Les monocytes/macrophages contribuent à la pIgG-PSA dans les souris exprimant le FcγRIIA humain. 2. Les monocytes/macrophages contribuent à l'ASA dans un modèle particulier décrit dans [34].

est fortement augmentée durant l'IgG2b-PSA, suggérant que le PAF est responsable de l'anaphylaxie dans ce modèle [5]. En conclusion dans ce modèle d'IgG2b-PSA, les IgG2b complexées à l'antigène induisent l'agrégation des FcγRIV, conduisant à l'activation des neutrophiles et, probablement, à la libération de PAF par ces cellules (Fig. 3) [6].

2.2.3. pIgG-PSA

Des modèles de PSA utilisant des anticorps d'autres sous-classes (IgG2a ou IgG3) n'ont pas encore été décrits dans la littérature. Afin d'analyser les mécanismes impliqués dans un modèle intégrant plusieurs sous-classes d'IgG qui se rapproche davantage d'une situation d'anaphylaxie clinique, nous avons

développé un modèle d'IgG polyclonales (pIgG-PSA) [5,8]. Ce modèle utilise du sérum de souris contenant des anticorps polyclonaux anti-Glucose-6-Phosphate Isomerase (GPI) de sous-classe IgG1, IgG2a et IgG2b [11,25,26]. La pIgG-PSA est abolie après déplétion des neutrophiles, alors que l'absence de mastocytes, de basophiles ou des deux types de cellules n'a pas d'effet [5]. À nouveau les neutrophiles semblent nécessaires à un modèle d'anaphylaxie passive. Nous démontrons également que la pIgG-PSA est modérément inhibée, mais pas abolie, chez des souris traitées avec des anticorps bloquant le FcγRIV, suggérant que d'autres FcR y contribuent. En conclusion dans ce modèle de pIgG-PSA, les complexes anticorps polyclonaux-antigène induisent l'agrégation des FcγRIV et d'autres FcR,

Tableau 1
Fixation de sous-classes d'IgG de souris par les FcγR de souris [22–24].

	FcγRI	FcγRIIB	FcγRIIIA	FcγRIV
Fonction	Activation	Inhibition	Activation	Activation
Fixation de sous-classes d'IgG	– IgG2a ^a IgG2b IgG3 ^b	IgG1 IgG2a IgG2b –	IgG1 IgG2a IgG2b –	– IgG2a ^a IgG2b ^a –

^a Interaction de forte affinité.

^b Interaction de très faible affinité.

conduisant à l'activation des neutrophiles qui sont nécessaires à la réaction anaphylactique en libérant un médiateur restant à identifier (Fig. 3). Cette première étude mécanistique d'anaphylaxie passive utilisant des anticorps polyclonaux souligne le rôle des IgG, des récepteurs pour les IgG et des neutrophiles [5,6], mais ne reflète pas une situation clinique dans laquelle des IgE spécifiques auraient également été produites et auraient sensibilisé des mastocytes et des basophiles.

3. Actualité des modèles d'anaphylaxie active

Des modèles d'ASA dans lesquels la réaction anaphylactique est déclenchée après immunisation de l'animal avec l'antigène (ou allergène) ont été développés pour mimer plus fidèlement l'anaphylaxie humaine [27–29]. En effet, les patients sont préalablement immunisés contre l'allergène responsable de l'anaphylaxie, et des IgE et/ou des IgG sériques spécifiques de cet allergène sont détectées [1]. On pourrait théoriquement envisager que la compilation les résultats obtenus dans les modèles passifs (IgE-PSA, IgG1-PSA, IgG2b-PSA, pIgG-PSA) puisse rendre compte d'une anaphylaxie induite par des anticorps polyclonaux produits de manière endogène de différentes classes et sous-classes. Dans cette hypothèse, les mastocytes et les neutrophiles contribueraient à l'anaphylaxie en libérant de l'histamine et du PAF, respectivement, suite à l'agrégation des FcεRI sur les mastocytes, et des FcγRIIIA et des FcγRIV sur les neutrophiles. De façon surprenante, les résultats obtenus dans les modèles d'ASA ne corrèlent pas avec cette hypothèse. En effet, ni l'absence d'IgE [28], ni de FcεRI [10], ni de FcγRIIIA [5], ni de mastocytes [9,13], ni de basophiles, ni des deux types cellulaires [13] n'affecte l'ASA. L'ASA dépend, en revanche, de l'expression de FcR activateurs [10]. D'autres FcR que les FcεRI et les FcγRIIIA, et d'autres cellules que les mastocytes et basophiles pourraient donc être responsables de l'ASA.

Nous avons développé un modèle d'ASA induit par injection intraveineuse d'antigène (albumine de sérum bovin [BSA]) chez des souris préalablement immunisées avec cet antigène en présence d'adjuvant de Freund, conduisant à la production d'anticorps IgG1, IgG2a, IgG2b et IgE spécifiques. Ce modèle d'anaphylaxie est létal pour des souris sauvages, mais pas pour des souris n'exprimant pas de FcR activateurs. Notre étude publiée en 2011 dans *The Journal of Clinical Investigation*, démontre que les neutrophiles, les FcγR activateurs, les IgG et le PAF jouent un rôle majeur dans l'ASA, mais pas les IgE, les FcεRI et les mastocytes [5]. De façon surprenante, l'absence cumulée des deux récepteurs pour les IgE (FcεRI et FcεRII) et de trois récepteurs pour les IgG (FcγRI, FcγRIIB et FcγRIIIA) n'affecte pas la sévérité ou la mortalité induite par la réaction anaphylactique. Ces souris, déficientes pour cinq récepteurs aux IgE et IgG (souris 5KO), expriment un seul récepteur activateur pour les IgG, le FcγRIV [11,24] (Fig. 1). L'injection d'anticorps anti-FcγRIV bloquants abolit l'ASA dans les souris 5KO [5]. La déplétion des neutrophiles suffit à abolir l'anaphylaxie dans les souris 5KO, alors que la déplétion des monocytes/macrophages n'a pas d'effet. Les neutrophiles sont donc responsables de l'anaphylaxie induite par le FcγRIV [5].

De manière importante, la déplétion de neutrophiles chez des souris sauvages inhibe également fortement l'ASA. Alors que la déplétion des basophiles n'affecte pas l'anaphylaxie, la déplétion cumulée de neutrophiles et de basophiles abolit l'anaphylaxie chez des souris sauvages. Les basophiles contribuent donc aussi à l'ASA, mais de manière plus modeste. Afin de démontrer que les neutrophiles sont suffisants pour induire l'ASA, nous avons transféré des neutrophiles purifiés à des souris déficientes en FcR activateurs, et donc résistantes à l'ASA. Le transfert de neutrophiles provenant de souris sauvages, mais pas de souris déficientes en FcR activateurs restaure l'anaphylaxie chez des souris résistantes [5]. Les neutrophiles sont donc nécessaires et suffisants pour induire l'anaphylaxie dans ce modèle d'ASA (Fig. 3). Grâce à l'utilisation d'anticorps bloquants, nous avons démontré que ce sont deux récepteurs activateurs pour les IgG, FcγRIIIA et FcγRIV, qui sont responsables de l'anaphylaxie chez des souris sauvages. Et pourtant, dans ces conditions où l'anaphylaxie est abolie, des IgE anti-allergène sont présentes et les FcεRI sont exprimés et fonctionnels à la surface des mastocytes et des basophiles [5]. Les IgG, et non les IgE, contribuent donc de manière prédominante à la réaction anaphylactique dans ce modèle d'anaphylaxie active. Le FcγRIIIA est exprimé, comme le FcγRIV, à la surface des neutrophiles et des monocytes/macrophages, mais également à la surface des mastocytes, basophiles, et éosinophiles [7]. Toutes ces cellules sont capables de libérer du PAF après activation [30], et les mastocytes et les basophiles également de l'histamine. L'utilisation d'antagonistes nous a permis de démontrer que le PAF, mais pas l'histamine, contribue de manière prépondérante à l'ASA dans les souris sauvages. Finalement, nos résultats divergent du dogme allergène + IgE + mastocytes → histamine = anaphylaxie et proposent plutôt que les neutrophiles et les basophiles soient principalement à l'origine de la réaction anaphylactique chez la souris, en libérant du PAF suite à l'agrégation de leurs récepteurs pour les IgG, les FcγRIIIA et les FcγRIV (Fig. 3).

4. « Humanisation » des modèles d'anaphylaxie

L'hypothèse d'une contribution d'un mécanisme IgG-neutrophiles dans l'induction de l'anaphylaxie chez l'homme est soutenue par le faits suivants :

- les neutrophiles sont la population leucocytaire humaine majoritaire ;
- les neutrophiles humains expriment des FcγR activateurs [7] ;
- des IgG anti-allergène sont détectés chez des patients ayant présenté un épisode anaphylactique (Pr. Sylvie Chollet-Martin, résultats non publiés) ;
- le transfert de neutrophiles humains restaure l'anaphylaxie chez des souris résistantes [5] ;
- les neutrophiles humains sont des producteurs majeurs de PAF [30] ;
- la concentration sérique de PAF a été corrélée avec la gravité de la réaction anaphylactique chez l'homme [31].

En revanche, les neutrophiles humains n'expriment pas le Fc γ RIIA et le Fc γ RIV comme les neutrophiles de souris, mais expriment le Fc γ RIIA (CD32A), le récepteur activateur pour les IgG le plus largement distribué chez l'homme [32] (Fig. 1). Ce récepteur n'existe pas chez la souris, mais il est capable de fixer des sous-classes d'IgG de souris (IgG1, IgG2a, IgG2b) [5]. Cette propriété nous a permis de tester la capacité du Fc γ RIIA à induire de l'ASA et de la PSA en utilisant des souris transgéniques pour ce récepteur et déficientes pour les FcR endogènes de la souris. Dans ces souris comme chez l'homme, le Fc γ RIIA est exprimé sur les mastocytes, les neutrophiles, les éosinophiles, les monocytes/macrophages et plus faiblement sur les basophiles.

L'expression du Fc γ RIIA permet de restaurer l'ASA chez des souris résistantes, déficientes en FcR activateurs endogènes, immunisées contre l'antigène en alun ou en adjuvant de Freund. L'injection préalable d'anticorps anti-Fc γ RIIA bloquants abolit ces deux modèles d'ASA. L'expression du Fc γ RIIA suffit également à restaurer l'IgG1-PSA et de la pIgG-PSA chez ces souris. Alors que l'agréga-tion du Fc γ RIIA à la surface de mastocytes dérivés de ces souris transgéniques conduit à leur activation, leur dégranulation et à la libération d'histamine, leucotriènes et prostaglandines [8,33], l'absence de mastocytes n'affecte pas la pIgG-PSA induite par le Fc γ RIIA. La déplétion des basophiles, non plus, n'a pas d'effet. En revanche, la déplétion des monocytes/macrophages ou des neutrophiles inhibe la pIgG-PSA. La déplétion de ces deux types cellulaires abolit la pIgG-PSA induite par le Fc γ RIIA [8]. Une contribution des monocytes/macrophages avait déjà été décrite dans un modèle d'anaphylaxie active chez des souris sauvages [29,34]. Nous démontrons que l'agréga-tion de Fc γ RIIA exprimés pas des monocytes ou des neutrophiles humains induit une forte production de PAF par ces cellules. Nous proposons donc dans notre nouvelle étude parue dans la revue *Blood* [8] que le Fc γ RIIA contribue à l'anaphylaxie en activant les monocytes/macrophages et neutrophiles chez des souris transgéniques (Fig. 3).

5. Conclusion

À travers ces deux études récentes réalisées chez la souris [5,8], nous proposons un mécanisme « alternatif » d'induction de l'anaphylaxie : des IgG anti-allergène, produites par le patient préalablement sensibilisé en présence d'allergène, forment avec l'allergène des complexes qui permettent au Fc γ RIIA exprimé par les neutrophiles et monocytes/macrophages d'induire l'activation cellulaire et la libération de médiateurs anaphylactogéniques et, en particulier, de PAF (Fig. 3). Finalement, ce modèle d'anaphylaxie IgG-dépendant pourrait expliquer des cas d'anaphylaxie IgE-indépendants [35] et contribuer avec les mécanismes « classiques » IgE- et mastocytes-dépendants à la gravité des réactions anaphylactiques chez l'homme. Nos deux travaux récents décrits ici, soutenus par la Société française d'allergologie, seront poursuivis chez l'homme dans une étude clinique coordonnée par l'hôpital Bichat, Paris. Nous chercherons à démontrer l'activation des neutrophiles et des

monocytes durant les épisodes anaphylactiques chez l'homme, et la contribution des IgG, du Fc γ RIIA et du PAF à cette réaction.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Mertes PM, Alla F, Trechot P, Auroy Y, Jouglu E. Anaphylaxis during anesthesia in France: an 8-year national survey. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:366–73.
- [2] Galli SJ. Pathogenesis and management of anaphylaxis: current status and future challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:571–4.
- [3] Bruhns P, Fremont S, Daéron M. Regulation of allergy by Fc receptors. *Curr Opin Immunol* 2005;17:662–9.
- [4] Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol* 1999;17:931–72.
- [5] Jönsson F, Mancardi DA, Kita Y, et al. Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J Clin Invest* 2011;121:1484–96.
- [6] Jönsson F, Mancardi DA, Daéron M, Bruhns P. An unexpected role for neutrophils in anaphylaxis. *Med Sci (Paris)* 2011;27:823–5.
- [7] Daéron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997;15:203–34.
- [8] Jönsson F, Mancardi DA, Zhao W, et al. Human Fc gamma RIIA induces anaphylactic and allergic reactions. *Blood* 2011 [epub Dec 2].
- [9] Dombrowicz D, Flamand V, Brigman KK, Koller BH, Kinet JP. Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor alpha chain gene. *Cell* 1993;75:969–76.
- [10] Miyajima I, Dombrowicz D, Martin TR, Ravetch JV, Kinet JP, Galli SJ. Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and Fc gamma RIII. Assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. *J Clin Invest* 1997;99:901–14.
- [11] Mancardi DA, Jonsson F, Iannascoli B, et al. The murine high-affinity IgG receptor Fc(gamma)RIV is sufficient for autoantibody-induced arthritis. *J Immunol* 2011;186:1899–903.
- [12] Mukai K, Matsuoka K, Taya C, et al. Basophils play a critical role in the development of IgE-mediated chronic allergic inflammation independently of T cells and mast cells. *Immunity* 2005;23:191–202.
- [13] Tsujimura Y, Obata K, Mukai K, et al. Basophils play a pivotal role in immunoglobulin-G-mediated but not immunoglobulin-E-mediated systemic anaphylaxis. *Immunity* 2008;28:581–9.
- [14] Rothenberg ME, Daeron M. Hypersensitivity and allergy: from mice to men. *Curr Opin Immunol* 2009;21:658–9.
- [15] Camussi G, Aglietta M, Coda R, Bussolino F, Piacibello W, Tetta C. Release of platelet-activating factor (PAF) and histamine. II. The cellular origin of human PAF: monocytes, polymorphonuclear neutrophils and basophils. *Immunology* 1981;42:191–9.
- [16] Makabe-Kobayashi Y, Hori Y, Adachi T, et al. The control effect of histamine on body temperature and respiratory function in IgE-dependent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:298–303.
- [17] Kimura S, Watanabe A, Takeuchi M, Nagata M, Harada M. Suppressive effects of antihistaminic and/or anti-PAF agents on passive anaphylactic shock in mice sensitized with allogeneic monoclonal IgE and IgG1 antibodies and hyperimmune serum. *Immunol Invest* 1998;27:379–93.
- [18] Gould HJ, Sutton BJ, Beavil AJ, et al. The biology of IGE and the basis of allergic disease. *Annu Rev Immunol* 2003;21:579–628.
- [19] Hazenbos WL, Gessner JE, Hofhuis FM, et al. Impaired IgG-dependent anaphylaxis and Arthus reaction in Fc gamma RIII (CD16) deficient mice. *Immunity* 1996;5:181–8.
- [20] Ohnmacht C, Schwartz C, Panzer M, Schiedewitz I, Naumann R, Voehringer D. Basophils orchestrate chronic allergic dermatitis and protective immunity against helminths. *Immunity* 2010;33:364–74.

- [21] Shibamoto T, Liu W, Cui S, Zhang W, Takano H, Kurata Y. PAF, rather than histamine, participates in mouse anaphylactic hypotension. *Pharmacology* 2008;82:114–20.
- [22] Ravetch JV, Kinet JP. Fc receptors. *Annu Rev Immunol* 1991;9:457–92.
- [23] Nimmerjahn F, Bruhns P, Horiuchi K, Ravetch JV. Fc gamma RIV: a novel FcR with distinct IgG subclass specificity. *Immunity* 2005;23:41–51.
- [24] Mancardi DA, Iannascoli B, Hoos S, England P, Daeron M, Bruhns P. FcgammaRIV is a mouse IgE receptor that resembles macrophage Fc epsilon RI in humans and promotes IgE-induced lung inflammation. *J Clin Invest* 2008;118:3738–50.
- [25] Korganow AS, Ji H, Mangialaio S, et al. From systemic T cell self-reactivity to organ-specific autoimmune disease via immunoglobulins. *Immunity* 1999;10:451–61.
- [26] Maccioni M, Zeder-Lutz G, Huang H, et al. Arthritogenic monoclonal antibodies from K/BxN mice. *J Exp Med* 2002;195:1071–7.
- [27] Arimura A, Nagata M, Watanabe A, Nakamura K, Takeuchi M, Harada M. Production of active and passive anaphylactic shock in the WBB6F1 mouse, a mast cell-deficient strain. *Experientia* 1990;46:739–42.
- [28] Oettgen HC, Martin TR, Wynshaw-Boris A, Deng C, Drazen JM, Leder P. Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature* 1994;370:367–70.
- [29] Finkelman FD, Rothenberg ME, Brandt EB, Morris SC, Strait RT. Molecular mechanisms of anaphylaxis: lessons from studies with murine models. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:449–57.
- [30] Jouvin-Marche E, Ninio E, Beaurain G, Tence M, Niaudet P, Benveniste J. Biosynthesis of Paf-acether (platelet-activating factor). VII. Precursors of Paf-acether and acetyl-transferase activity in human leukocytes. *J Immunol* 1984;133:892–8.
- [31] Vadas P, Gold M, Perelman B, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008;358:28–35.
- [32] Powell MS, Hogarth PM. Fc receptors. *Adv Exp Med Biol* 2008;640:22–34.
- [33] Zhao W, Kepley CL, Morel PA, Okumoto LM, Fukuoka Y, Schwartz LB. Fc gamma RIIa, not Fc gamma RIIb, is constitutively and functionally expressed on skin-derived human mast cells. *J Immunol* 2006;177:694–701.
- [34] Strait RT, Morris SC, Yang M, Qu XW, Finkelman FD. Pathways of anaphylaxis in the mouse. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:658–68.
- [35] Laroche D, Chollet-Martin S, Leturgie P, et al. Evaluation of a new routine diagnostic test for immunoglobulin e sensitization to neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 2011;114:91–7.
- [36] Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science* 2005;310:1510–2.
- [37] Bruhns P, Iannascoli B, England P, et al. Specificity and affinity of human Fc{gamma} receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood* 2009;113:3716–25.