



Urticaire et éosinophile

Urticaria and eosinophils

D. Staumont-Sallé

Service de dermatologie, hôpital Claude-Huriez, centre hospitalier universitaire de Lille,
rue Michel-Polonovski, 59037 Lille, France

Résumé

L'urticaire est une affection fréquente, touchant 20 % de la population générale. Sa physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée. Les lésions cutanées sont caractérisées par un œdème dermique, secondaire à la libération de différents médiateurs, en particulier l'histamine produite par les mastocytes. Mais d'autres cellules sont également impliquées dans la réponse inflammatoire au cours de l'urticaire, à savoir les basophiles, les lymphocytes T, les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, les plaquettes, les cellules endothéliales ainsi que les éosinophiles. Le rôle des éosinophiles dans la physiopathologie de l'urticaire est suggéré par la présence de lésions d'urticaire dans des dermatoses éosinophiliques, telles que le syndrome hyperéosinophilique ou le syndrome de Wells, ou encore dans la pemphigoïde. Les éosinophiles possèdent de nombreux récepteurs membranaires qui leur permettent de répondre à différents signaux au cours de la réponse inflammatoire. Ils sont alors la source de protéines cytotoxiques et de divers médiateurs, leur conférant les fonctions de cellules effectrices et pro-inflammatoires et leur permettant de participer à la régulation de la réponse immune. Par ces propriétés, les éosinophiles sont ainsi capables de jouer un rôle bénéfique dans la défense de l'organisme, notamment contre les parasites, mais aussi un rôle néfaste dans certains processus immunopathologiques, dont l'urticaire.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Urticaire ; Éosinophile ; Inflammation ; Réponse immune ; Dermatoses éosinophiliques

Abstract

Urticaria is a frequent disease, affecting 20% of the general population. Its pathophysiology is not yet completely understood. Its cutaneous lesions are characterized by edema of the skin secondary to liberation of various mediators, in particular, histamine, produced by mast cells. In addition, other cells are also involved in the inflammatory response, which occurs during the course of urticaria; this includes basophils, T lymphocytes, polynuclear leukocytes, macrophages, platelets, endothelial cells and eosinophils. The role of eosinophils in the pathophysiology of urticaria is suggested by the presence in the urticaria-like lesions of eosinophilic dermatoses such as the hypereosinophilic syndrome, the Muckle Wells syndrome and also in pemphigoid. Eosinophils have many membrane receptors, which allow them to respond to different signals during the course of an inflammatory response. They are also the source of cytotoxic proteins and a variety of mediators, which give them effector cell and pro-inflammatory functions, allowing them to participate in the regulation of the immune response. Through these properties, eosinophils are thus capable of playing a positive role in the defence of the organism, for example, against parasites, while also having a negative role in some immunopathologic processes, such as urticaria.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Urticaria; Eosinophils; Inflammation; Immune response; Eosinophilic dermatoses

L'urticaire est une affection fréquente, dont la physiopathologie n'est cependant pas encore totalement élucidée. Les lésions cutanées sont caractérisées par un œdème dermique, secondaire à la libération de différents médiateurs, en

particulier l'histamine produite par les mastocytes. Mais d'autres cellules sont également impliquées dans la réponse inflammatoire au cours de l'urticaire, à savoir les basophiles, les lymphocytes T, les neutrophiles, les macrophages, les plaquettes, les cellules endothéliales ainsi que les éosinophiles [1]. Pendant longtemps, les éosinophiles ont été considérés comme des cellules capables de limiter la réponse

Adresse e-mail : delphine.salle@chru-lille.fr.

inflammatoire, en inhibant l'histaminolibération des mastocytes et en neutralisant leurs médiateurs. En réalité, des travaux ont démontré le pouvoir d'amplification de la réponse inflammatoire de la part des éosinophiles, qui augmentent la libération d'histamine par les mastocytes et intensifient la réponse inflammatoire en produisant de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. Les éosinophiles participent ainsi à la physiopathologie de l'urticaire par de multiples propriétés [2].

1. Cellule cytotoxique

L'activation des éosinophiles au site inflammatoire provoque leur dégranulation, procédé permettant la libération des protéines cytotoxiques dans les milieux extracellulaires, à savoir la protéine basique majeure (MBP), la protéine cationique de l'éosinophile (ECP), la neurotoxine dérivée de l'éosinophile (NDE) et la peroxydase de l'éosinophile (EPO). Chaque protéine cytotoxique présente un tropisme particulier pour des cellules cibles. Ainsi, la MBP a une action sélective sur les cellules épithéliales, notamment les cellules trachéales, intestinales et épidermiques. Le dépôt de ces protéines basiques a été mis en évidence par immunofluorescence en regard des lésions d'urticaire, ainsi que dans les bronches des sujets porteurs d'un asthme allergique et dans la peau lésée des patients atteints de dermatite atopique. Il s'agit principalement de MBP et d'ECP dans les lésions cutanées d'urticaire chronique et d'urticaire retardée à la pression. Des dépôts de MBP ont également été décelés dans les lésions d'urticaire solaire [3]. Chez les sujets atteints d'urticaire chronique et d'urticaire retardée à la pression, il existe également des dépôts de protéines issues des éosinophiles dans la peau non lésée, ce qui suggère une activation généralisée des éosinophiles dans ces modèles d'urticaire. Mais les protéines cationiques ont également une action indirecte, par leur propriété activatrice sur d'autres cellules de la réponse inflammatoire. En effet, la MBP et l'EPO sont capables d'activer l'histaminolibération des mastocytes. Par ailleurs, la MBP augmente la phagocytose et le métabolisme oxydatif des neutrophiles. Différents mécanismes d'activation conduisent à la dégranulation des éosinophiles, notamment l'interaction entre les immunoglobulines et leurs récepteurs spécifiques présents à la surface des éosinophiles. La fixation des complexes antigène-IgE sur les récepteurs FCεR1 situés à la surface des mastocytes et des basophiles entraîne l'activation de ces cellules et leur dégranulation. Cette réaction d'hypersensibilité immédiate médiée par l'IgE représente le modèle physiopathologique d'un certain nombre d'urticaires, notamment les urticaires aiguës de cause médicamenteuse ou alimentaire. Or les éosinophiles activés expriment également FCεR1 et leur dégranulation pourrait donc être maintenue par l'interaction des complexes antigène-FCεR1. Des auto-anticorps de type IgG₁ et/ou IgG₃ ayant pour cible un épitope de la chaîne α de FCεR1 sont présents chez 20 à 40 % des patients atteints d'urticaire chronique [4]. Certaines urticaires chroniques pourraient donc, au moins en partie, être considérées comme des maladies auto-immunes.

2. Cellule pro-inflammatoire

L'activation des éosinophiles conduit à la libération de substances néosynthétisées venant amplifier la réaction inflammatoire. Il s'agit de radicaux libres oxygénés toxiques et de médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique. Ces médiateurs lipidiques néoformés sont issus de la voie de la lipo-oxygénase comme le leucotriène C₄ ou de la voie de la cyclo-oxygénase comme les prostaglandines D₂ et E₂ qui ont des propriétés chimiotactiques sur les autres cellules de la réponse inflammatoire et qui sont spasmogènes et vasoactives, participant ainsi à la réaction œdémateuse observée dans le derme au cours de la poussée d'urticaire ou encore dans la survenue des manifestations spastiques au cours de l'asthme. Les éosinophiles activés sont également la source de grandes quantités de PAF-acether, substance chimio-attractrice pour les neutrophiles et pour les éosinophiles eux-mêmes et inductrice de la synthèse d'amines vaso-actives contribuant à l'œdème cutané. En produisant ces médiateurs pro-inflammatoires néosynthétisés, les éosinophiles sont donc capables de jouer un rôle dans les urticaires répondant à un mécanisme physiopathologique « non immunologique ». Il s'agit notamment des urticaires physiques, comme l'urticaire au froid, l'urticaire solaire ou encore l'urticaire retardée à la pression. La résistance aux antihistaminiques fréquemment observée au cours du traitement de ces urticaires suggère que l'histamine joue un rôle moins important dans ces formes d'urticaire physique où l'on observe en revanche une libération massive de prostaglandines et de cytokines pro-inflammatoires.

3. Cellule immuno-modulatrice

Les éosinophiles ne sont pas de simples effecteurs de la réponse inflammatoire. Ils participent à la régulation de la réponse immune par la production, après leur activation, de cytokines aux propriétés diverses [5] :

- facteurs de croissance et de différenciation (IL-3, IL-5, GM-CSF) ;
- cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, TNFα) ;
- chimiokines (RANTES, éotaxine, MIP1α), entretenant l'attraction des éosinophiles vers le site inflammatoire cutané et orchestrant le recrutement des autres cellules de la réponse immune ;
- cytokines immunoéculatrices de profil Th1 (IL-2, INFγ, IL-12) et Th2 (IL-4 et IL-10) ;
- cytokines anti-inflammatoires et fibrosantes (TGF α et β).

Les éosinophiles expriment ces fonctions immuno-modulatrices au cours d'une réponse retardée dite *late phase reaction* observée dans certaines formes d'urticaire chronique, en particulier l'urticaire retardée à la pression. Des biopsies de ces lésions cutanées tardives ont en effet mis en évidence une infiltration du derme par des éosinophiles, des lymphocytes T, des macrophages et des neutrophiles. Les éosinophiles seraient ainsi responsables d'un phénomène de pérennisation de l'activation mastocytaire au cours de la réaction retardée.

En conclusion, les éosinophiles sont non seulement des effecteurs de la défense de l'hôte, vis-à-vis des parasites et des cellules tumorales, mais aussi de potentiels agresseurs de l'organisme par leurs propriétés de cytotoxicité et par la production de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. Même si le mastocyte reste la cellule pivot de la physiopathologie de l'urticaire, il est certain que l'éosinophile joue un rôle non négligeable dans cette affection, en participant aux mécanismes d'initiation, de régulation et de pérennisation de la réponse inflammatoire cutanée. Les mécanismes d'interaction entre les éosinophiles et les autres cellules immunes au cours de l'urticaire ne sont cependant pas encore complètement élucidés. Progresser dans la compréhension de la physiopathologie de l'urticaire permettra la mise au point de nouvelles stratégies pour le traitement de cette pathologie invalidante.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Kaplan AP, et al. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777–87.
- [2] Staumont-Sallé D, et al. Eosinophils and urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:13–8.
- [3] Haas N, et al. Comparative immunoreactivity of the eosinophil constituents MBP and ECP in different types of urticaria. *Arch Dermatol Res* 1995;287:180–5.
- [4] Hide M, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1559–604.
- [5] Capron M, et al. Functions of eosinophil granulocytes: From anti-parasite immunity to anti-tumoral potential. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:339–46.