



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**

Mise au point

Médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique

Pro-resolving lipid mediators in allergic inflammation

C. Barnig*

Service de pneumologie, pôle de pathologie thoracique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

Reçu le 7 septembre 2015 ; accepté le 24 septembre 2015

Résumé

La résolution de l'inflammation est reconnue comme étant un processus actif impliquant plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires qui permettent le retour à l'état d'homéostasie. Une famille de médiateurs lipidiques possédant de puissantes fonctions dans les mécanismes endogènes de contre-régulation de l'inflammation et d'activation de la résolution du processus inflammatoire a été récemment identifiée. Ces médiateurs, appelés lipoxines, protectines, résolvines et marésines, sont formés localement au niveau du site de l'inflammation peu de temps après l'initiation de la réponse inflammatoire. Certains de ces médiateurs ont également démontré des rôles clés dans la réponse inflammatoire allergique chez l'animal. Il est également probable que ces médiateurs contrôlent l'intensité et la durée de cette réponse chez l'homme.

© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Inflammation ; Asthme ; Résolution ; Médiateurs lipidiques pro-résolvant ; Lipoxine ; Protectine ; Résolvine ; Marésine ; Acides gras polyinsaturés

Abstract

The resolution of inflammation is now recognized as an active process involving various cellular and molecular mechanisms which participate in the return to the state of homeostasis. A family of lipid mediators possessing potent functions in the endogenous mechanisms against regulation of inflammation and activation of the resolution of the inflammatory process was recently identified. These mediators, named lipoxin, protectin, resolvins, and maresin, are locally formed at the site of inflammation shortly after the initiation of an inflammatory response. Some of these mediators demonstrate key roles in the allergic inflammatory response in animals. It can be reasonably believed that these mediators also control the intensity and duration of the allergic response in humans.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Inflammation; Pro-resolving lipid mediators; Asthma; Lipoxin; Protectin; Resolvin; Maresin; Polyunsaturated fatty acids

1. Introduction

La réponse inflammatoire est habituellement une réponse physiologique de l'hôte à une agression d'origine exogène (cause infectieuse, traumatique...) ou endogène (par exemple ischémie-reperfusion...) [1]. Cette réponse inflammatoire a comme but de limiter l'agression et débute habituellement par

une phase d'initiation avec la libération précoce de différents médiateurs suite au signal de danger d'origine exogène ou endogène. Puis suit une phase d'amplification et d'entretien pendant laquelle il existe une mobilisation et une activation d'effecteurs. Cette étape implique un recrutement cellulaire, avec un afflux de leucocytes polymorphonucléaires, une activation des cellules résidentes des tissus agressés, et une libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires. En conditions physiologiques, la réponse inflammatoire est suivie d'une phase de résolution, avec disparition des cellules inflammatoires et restauration de l'intégrité des tissus agressés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : cindy.barnig@chru-strasbourg.fr

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.09.008>

1877-0320/© 2015 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Jusqu'à récemment, il était admis que la fin de la réponse inflammatoire était un phénomène passif, lié à la seule diminution des médiateurs pro-inflammatoires. Il est maintenant reconnu que la résolution de l'inflammation est un processus actif et dynamique, régulé au niveau tissulaire qui débute dès la phase d'initiation de la réponse inflammatoire. Ainsi, des mécanismes cellulaires et moléculaires sont mis en jeu très précocement et tout au long de la réponse inflammatoire permettant de contre-réguler activement le processus inflammatoire et de restaurer l'homéostasie et l'intégrité fonctionnelle tissulaire [2].

Chez certaines personnes, la réponse inflammatoire peut être induite par une exposition à des antigènes étrangers habituellement inoffensifs comme les pollens ou les acariens de la poussière de maison, suite à une réponse immunitaire excessive et aberrante, appelée hypersensibilité allergique immédiate. Cette réponse allergique est initiée localement quelques minutes après l'activation des mastocytes par exposition à l'allergène via les immunoglobulines de type E (IgE). Les mastocytes vont libérer des médiateurs pro-inflammatoires comme l'histamine, des protéases (tryptase, chymase...), des protéoglycanes (héparine...), et des médiateurs lipidiques (PGD₂, LTC₄...) [3]. Ces médiateurs induisent en fonction du site de la réaction :

- une vasodilatation avec érythème ;
- une augmentation de la perméabilité vasculaire avec formation d'œdème ;
- une constriction des fibres musculaires lisses avec obstruction bronchique ;
- une augmentation de la production de mucus.

Sur le plan clinique, rhinite, conjonctivite, urticaire ou encore crise d'asthme seront observées le selon site de contact avec l'allergène.

Les médiateurs pro-inflammatoires précoces vont également coordonner le recrutement de cellules inflammatoires (éosinophiles, lymphocytes Th2, monocytes...) sur le site de la réaction initiale, quelques heures après l'exposition allergénique et une activation secondaire de cellules structurales locales (cellules épithéliales, fibroblastes...) [3]. Toutes ces cellules vont libérer de nombreux médiateurs pro-inflammatoires dont des cytokines notamment de type Th2 (IL-5, IL-13...), des chimiokines, des médiateurs lipidiques (prostaglandines...), des facteurs de croissance, des radicaux libres (anion superoxyde...)... et ainsi perpétuer la réponse inflammatoire allergique.

L'intensité et la durée de cette réponse inflammatoires allergique diffère en fonction de la persistance ou non du stimulus allergénique initial, mais également en fonction d'autres facteurs individuels qui restent peu étudiés à l'heure actuelle. Certaines personnes sensibilisées vont ainsi développer une réponse allergique tardive avec une rechute de symptômes cliniques quelques heures après une exposition allergénique unique alors que d'autres non [4].

2. Résolution de l'inflammation

Lorsque le stimulus initial s'arrête ou est contrôlé, la réponse inflammatoire se résout progressivement en quelques heures ou jours. Par contre, si la réponse inflammatoire persiste et/ou est excessive, elle peut être à l'origine de lésions de remodelage tissulaires irréversibles, avec au stade ultime l'installation d'une fibrose [5]. Cette absence de résolution de l'inflammation est ainsi observée dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques.

La résolution de l'inflammation est un processus actif, qui n'est pas uniquement médié par la décroissance de médiateurs pro-inflammatoires, mais qui dépend également de voies de signalisations précoces et de la production précoce de médiateurs anti-inflammatoires, contra-régulateurs et pro-résolvant [6] (Fig. 1). Ainsi, dès l'initiation de la réponse inflammatoire et jusqu'à la fin de la phase de résolution, différents mécanismes cellulaires et moléculaires qui s'intensifient tout au long de la réponse inflammatoire permettent un arrêt du recrutement des cellules inflammatoires et la phagocytose par les macrophages des cellules inflammatoires apoptotiques et des débris tissulaires afin de restaurer l'homéostasie des tissus agressés.

Parmi les molécules impliquées dans la résolution de l'inflammation, une famille de médiateurs lipidiques dérivés des acides gras polyinsaturés a été récemment identifiée. Ces médiateurs, appelés lipoxines, protectines, résolvines, marésines possèdent des fonctions clés dans les mécanismes endogènes de contre-régulation de l'inflammation et d'activation de la résolution [7,8].

3. Médiateurs lipidiques pro-résolvant

Cette famille de médiateurs lipidiques est générée à partir d'acides gras polyinsaturés (acides gras oméga-6 et oméga-3) et est formée localement au niveau du site de l'inflammation peu de temps après l'initiation de la réponse inflammatoire (Fig. 2) [9].

Les lipoxines (LX), notamment la LXA₄, ont été les premiers médiateurs lipidiques identifiés comme possédant des propriétés

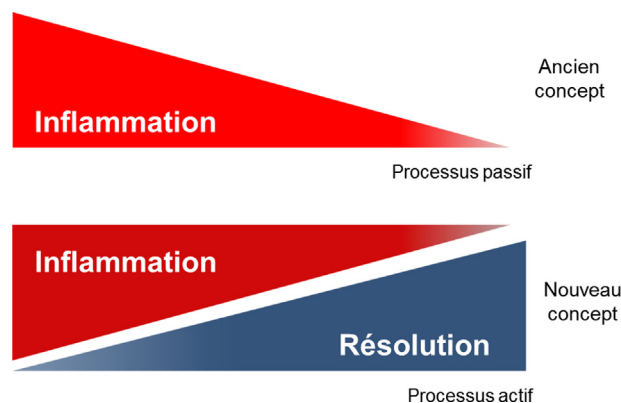


Fig. 1. Nouveau concept de la réponse inflammatoire. Dès l'initiation de la réponse inflammatoire, plusieurs mécanismes cellulaires et moléculaires favorisant activement le retour à l'état d'homéostasie démarrent et s'intensifient jusqu'à la fin de la phase.

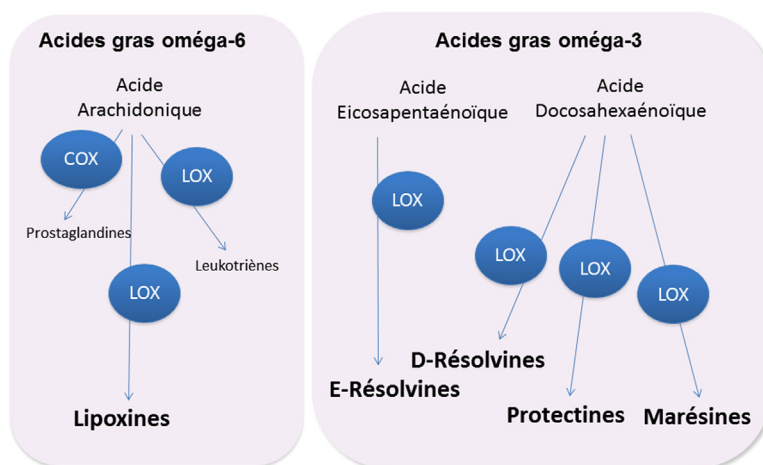


Fig. 2. Biosynthèse des médiateurs lipidiques. Les médiateurs lipidiques pro-résolvant sont générés à partir d'acides gras polyinsaturés (acides gras oméga-6 et oméga-3) en impliquant plusieurs lipoxygénases (LOX). COX : cyclo-oxygénases.

pro-résolvantes [10]. Elles sont dérivées de l'acide arachidonique (C20:4) et générées par voie transcellulaire en impliquant plusieurs lipoxygénases (LOX), notamment la 12/15-LOX et la 5-LOX, exprimées par différents types de cellules (monocytes, macrophages, cellules épithéliales, plaquettes) [11]. Une autre voie de synthèse d'un analogue de la LXA₄ dépendante de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) et de l'aspirine existe [12]. Les lipoxines se lient à un récepteur couplé à une protéine G, appelé ALX ou FPR2 et qui est exprimé sur les leucocytes et les cellules épithéliales [13].

L'acide eicosapentaénoïque (de l'anglais eicosapentaenoic acid [EPA]) (20:5) et l'acide docosahexaénoïque (de l'anglais docosahexaenoic acid [DHA]) (22:6) sont des acides gras polyinsaturés qui peuvent être transformés via des LOX en résolvines (E et D) (Rv), protectines (PD) et marésines (Mar).

Ces médiateurs lipidiques stimulent activement des signaux clés de la résolution dans de nombreux modèles murins d'inflammation *in vitro* et *in vivo*. Ils induisent notamment l'arrêt du recrutement des leucocytes, l'inhibition de la production de médiateurs pro-inflammatoires, et l'ingestion de cellules apoptotiques et de débris cellulaire par les cellules phagocytaires [14].

Au courant de la réponse inflammatoire, les différents médiateurs lipidiques pro-résolvant dérivés de l'acide arachidonique, comme les lipoxines mais aussi les médiateurs lipidiques

pro-inflammatoires dérivés de l'acide arachidonique comme les prostaglandines et les leukotriènes, sont produits à des intervalles précis par les même cellules et la séquence d'apparition de ces médiateurs conditionnent le bon déroulement de la résolution du processus inflammatoire [15].

4. Médiateurs lipidiques pro-résolvant et inflammation allergique

Les médiateurs lipidiques pro-résolvants induisent plusieurs effets cellulaires pertinents dans l'inflammation allergique. La LXA₄ inhibe la migration et le chimiotactisme des éosinophiles et bloque la production d'éotaxine et d'IL-5 par ces cellules [16,17]. La LXA₄ augmente également l'apoptose des éosinophiles induite par les cellules Natural Killer (NK) et inhibe la production d'IL-13 par les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) [18]. La LXA₄, mais aussi la RvE₁, inhibent la production d'IL-12 par les cellules dendritiques [19–21]. Enfin, un effet protecteur de la LXA₄ a également été démontré sur des cellules épithéliales [22].

Ces médiateurs lipidiques spécifiques de la résolution ont été étudiés par différentes équipes dans des modèles murins d'asthme allergique (Tableau 1). Il a ainsi été démontré que ces médiateurs sont synthétisés lors de la réponse allergique respiratoire. La provocation allergénique respiratoire à l'ovalbumine

Tableau 1

Activités biologiques *in vivo* des différents médiateurs lipidiques spécifiques de la résolution démontrées dans des modèles expérimentaux d'asthme allergique.

Médiateur	Actions	Référence
Lipoxine A ₄	Inhibe le développement de l'hyperréactivité bronchique, réduit le recrutement d'éosinophiles et de lymphocytes et bloque la synthèse d'IL-5, d'IL-13, de PGE ₂ et de leukotriènes cystéinés	[23,24]
Lipoxine B ₄	Réduit l'inflammation allergique au niveau des voies respiratoires, inhibe la dégranulation des mastocytes, atténue l'hyperréactivité bronchique	[25]
Résolvine E ₁	Diminue le recrutement d'éosinophiles et de lymphocytes bronchiques, inhibe la production d'IL-13, stimule la production de LXA ₄ , réduit le niveau d'hyperréactivité bronchique et la quantité de mucus produite par les cellules caliciformes	[26–30]
Résolvine D1	Inhibe le développement de l'hyperréactivité bronchique et de l'inflammation allergique au niveau des voies respiratoires	[31]
Protectine D1	Diminue le recrutement d'éosinophiles et de lymphocytes respiratoires, inhibe la production d'IL-13, d'IL-13, de la PGD ₂ et des leukotriènes cystéinés, inhibe l'hyperréactivité bronchique	[32]
Marésine 1	Diminue la production d'IL-5 et d'IL-13 par les ILC2, augmente la génération de Ly Treg	[33]

chez la souris sensibilisée à l'albumine initie la biosynthèse de la LXA₄ et augmente également l'expression de son récepteur ALX sur les leucocytes recrutées et les cellules épithéliales au niveau des voies respiratoires [23].

L'activité biologique de différents analogues stables et synthétiques de ces médiateurs lipidiques a été étudiée in vivo dans différents modèles murins d'asthme allergique. L'administration d'un analogue stable de la LXA₄ avant la provocation bronchique à l'ovalbumine chez la souris sensibilisée, bloque l'hyperréactivité bronchique, réduit le recrutement d'éosinophiles et de lymphocytes et bloque la synthèse de différents médiateurs clés de l'inflammation allergique (interleukine (IL)-5, de l'IL-13, prostaglandine (PG) E₂ et leukotriènes cystéinés) [23,24]. De même, la LXB₄ diminue l'inflammation allergique bronchique, et réduit le niveau d'hyperréactivité bronchique après provocation allergénique [25].

La RvE₁ administrée avant la provocation allergénique bronchique diminue le recrutement respiratoire d'éosinophiles et de lymphocytes, la production d'IL-13 au niveau bronchique, l'hyperréactivité bronchique à la métacholine, et la quantité de mucus produite par les cellules caliciformes [26–28]. Cet effet est également constaté lors d'une exacerbation respiratoire induite par une exposition allergénique aiguë dans un modèle murin d'asthme allergique chronique [29]. L'effet pro-résolvant de la RvE₁ dans l'inflammation respiratoire allergique est en partie médié par la suppression de la production d'IL-23, d'IL-6 et d'IL-17 au niveau des voies respiratoires [26], mais aussi par action sur les cellules NK des voies bronchiques [30].

Dans un autre modèle murin expérimental d'asthme allergique, l'administration de RvD₁ [31] ou de PD₁ [32] avant la provocation allergénique bronchique diminuent le taux d'éosinophiles et de lymphocytes T au niveau des voies respiratoires et atténuent l'hyperréactivité bronchique à la métacholine en agissant sur les niveaux d'IL-5 et la voie NF-κB [31].

Plus récemment, il a été démontré que les taux de Mar-1 augmentent dans le poumon lors de la phase de résolution après une provocation allergénique bronchique chez la souris [33]. Enfin, l'administration exogène de MaR₁ a également la capacité de réduire l'inflammation allergique au niveau des voies respiratoires après provocation bronchique dans un modèle d'asthme allergique expérimental chez la souris en induisant la génération de lymphocytes T régulateurs [33].

Cependant, chez l'homme, aucune étude n'existe à l'heure actuelle sur le rôle des médiateurs lipidiques pro-résolvant dans l'inflammation allergique. Il est néanmoins hautement probable que ces médiateurs contrôlent l'intensité et la durée de cette réponse chez l'homme. Dans l'asthme, une maladie inflammatoire chronique fréquemment indissociable de la maladie allergique, un déficit en LXA₄ et PD₁ a été rapporté, notamment chez les personnes avec une atteinte sévère et lors des exacerbations d'asthme [32,34–36].

5. Conclusion

Alors qu'on a longtemps pensé que l'inflammation s'éteignant de façon passive avec le temps, il est maintenant démontré qu'un mécanisme actif est présent et nécessaire

à la résolution de la réponse inflammatoire. Une famille de médiateurs lipidiques a été récemment identifiée, possédant des fonctions clés dans les mécanismes endogènes de contre-régulation de l'inflammation et d'activation de la résolution. Dans l'inflammation allergique chez l'animal, il est maintenant clairement démontré que des médiateurs lipidiques tel que la lipoxine, agissent activement pour favoriser un retour à l'état d'homéostasie. La plupart des stratégies thérapeutiques anti-inflammatoires ciblent des médiateurs qui initient, amplifient et/ou entretiennent l'inflammation. Ainsi, l'utilisation de médiateurs pro-résolvant pourrait ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Henson PM. Dampening inflammation. *Nat Immunol* 2005;6(12):1179–81.
- [2] Buckley CD, et al. The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2013;13(1):59–66.
- [3] Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM. The development of allergic inflammation. *Nature* 2008;454(7203):445–54.
- [4] Barnig C, et al. Nonallergic airway hyperresponsiveness and allergen-specific IgE levels are the main determinants of the early and late asthmatic response to allergen. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23(4):267–74.
- [5] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010;140(6):871–82.
- [6] Serhan CN, Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 2005;6(12):1191–7.
- [7] Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* 2014;40(3):315–27.
- [8] Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 2008;8(5):349–61.
- [9] Serhan CN. Resolution phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Annu Rev Immunol* 2007;25:101–37.
- [10] Serhan CN, Hamberg M, Samuelsson B. Lipoxins: novel series of biologically active compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81(17):5335–9.
- [11] Fiore S, Serhan CN. Formation of lipoxins and leukotrienes during receptor-mediated interactions of human platelets and recombinant human granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-primed neutrophils. *J Exp Med* 1990;172(5):1451–7.
- [12] Claria J, Serhan CN. Aspirin triggers previously undescribed bioactive eicosanoids by human endothelial cell-leukocyte interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92(21):9475–9.
- [13] Chiang N, et al. The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. *Pharmacol Rev* 2006;58(3):463–87.
- [14] Barnig C, Levy BD. Innate immunity is a key factor for the resolution of inflammation in asthma. *Eur Respir Rev* 2015;24(135):141–53.
- [15] Levy BD, et al. Lipid mediator class switching during acute inflammation: signals in resolution. *Nat Immunol* 2001;2(7):612–9.
- [16] Soyombo O, Spur BW, Lee TH. Effects of lipoxin A₄ on chemotaxis and degranulation of human eosinophils stimulated by platelet-activating factor and N-formyl-L-methionyl-L-leucyl-L-phenylalanine. *Allergy* 1994;49(4):230–4.
- [17] Bandeira-Melo C, et al. Cutting edge: lipoxin (LX) A₄ and aspirin-triggered 15-epi-LXA₄ block allergen-induced eosinophil trafficking. *J Immunol* 2000;164(5):2267–71.
- [18] Barnig C, et al. Lipoxin A₄ regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013;5(174):174ra26.

- [19] Aliberti J, et al. Lipoxin-mediated inhibition of IL-12 production by DCs: a mechanism for regulation of microbial immunity. *Nat Immunol* 2002;3(1):76–82.
- [20] Arita M, et al. Stereochemical assignment, antiinflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J Exp Med* 2005;201(5):713–22.
- [21] Arita M, et al. Resolvin E1, an endogenous lipid mediator derived from omega-3 eicosapentaenoic acid, protects against 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(21):7671–6.
- [22] Bonnans C, et al. Lipoxin A(4) regulates bronchial epithelial cell responses to acid injury. *Am J Pathol* 2006;168(4):1064–72.
- [23] Levy BD, et al. Multi-pronged inhibition of airway hyper-responsiveness and inflammation by lipoxin A(4). *Nat Med* 2002;8(9):1018–23.
- [24] Levy BD, et al. Lipoxin A4 stable analogs reduce allergic airway responses via mechanisms distinct from CysLT1 receptor antagonism. *FASEB J* 2007;21(14):3877–84.
- [25] Karra L, et al. Lipoxin B4 promotes the resolution of allergic inflammation in the upper and lower airways of mice. *Mucosal Immunol* 2015;8(4):852–62.
- [26] Haworth O, et al. Resolvin E1 regulates interleukin 23, interferon-gamma and lipoxin A4 to promote the resolution of allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 2008;9(8):873–9.
- [27] Aoki H, et al. Resolvin E1 dampens airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;367(2):509–15.
- [28] Aoki H, et al. Protective effect of resolvin E1 on the development of asthmatic airway inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;400(1):128–33.
- [29] Flesher RP, Herbert C, Kumar RK. Resolvin E1 promotes resolution of inflammation in a mouse model of an acute exacerbation of allergic asthma. *Clin Sci (Lond)* 2014;126(11):805–14.
- [30] Haworth O, Cernadas M, Levy BD. NK cells are effectors for resolvin E1 in the timely resolution of allergic airway inflammation. *J Immunol* 2011;186(11):6129–35.
- [31] Rogerio AP, et al. Resolvin D1 and aspirin-triggered resolvin D1 promote resolution of allergic airways responses. *J Immunol* 2012;189(4):1983–91.
- [32] Levy BD, et al. Protectin D1 is generated in asthma and dampens airway inflammation and hyperresponsiveness. *J Immunol* 2007;178(1):496–502.
- [33] Krishnamoorthy N, et al. Cutting edge: maresin-1 engages regulatory T cells to limit type 2 innate lymphoid cell activation and promote resolution of lung inflammation. *J Immunol* 2015;194(3):863–7.
- [34] Planaguma A, et al. Airway lipoxin A4 generation and lipoxin A4 receptor expression are decreased in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(6):574–82.
- [35] Levy BD, et al. Diminished lipoxin biosynthesis in severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(7):824–30.
- [36] Bonnans C, et al. Lipoxins are potential endogenous antiinflammatory mediators in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1531–5.