

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

Disponible sur Internet le 8 mars 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.

## 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

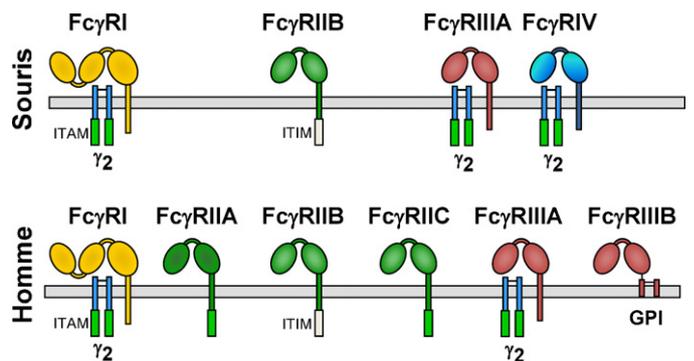


Fig. 1. FcγR de souris et d'homme. Représentation schématique des FcγR de souris (haut) et d'homme (bas). Les sous-unités de transduction du signal FcγR (sous forme de dimères,  $\gamma_2$ ), associées à certains FcγR activateurs, sont représentées en bleu. Les motifs intracytoplasmiques activateurs (ITAM, rectangle vert) ou inhibiteurs (ITIM, rectangle blanc) sont représentés. Le FcγRIIIB humain est un récepteur ancré à un groupement glycosylphosphatidylinositol (GPI).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3386188>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3386188>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)