



HAL
open science

Les basophiles : de l'allergie aux maladies autoimmunes

Nicolas Charles

► **To cite this version:**

Nicolas Charles. Les basophiles : de l'allergie aux maladies autoimmunes. Revue française d'allergologie, 2022, 62 (3), pp.211-213. 10.1016/j.reval.2022.02.217 . hal-03698041

HAL Id: hal-03698041

<https://hal.science/hal-03698041>

Submitted on 17 Jun 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1 **Revue Française d'Allergologie**

2

3 **Titre : Les basophiles : de l'allergie aux maladies autoimmunes**

4 **Title : Basophils : from allergy to autoimmune diseases**

5

6 Mots clés: Basophiles, IgE, autoimmunité

7 Keywords : Basophils, IgE, autoimmunity

8

9 Auteur: Nicolas Charles Ph.D.^{1,2*}

10

11

12

13 ¹ Université de Paris, Centre de Recherche sur l'Inflammation, INSERM UMR1149, CNRS ERL8252,
14 Faculté de Médecine site Bichat, Paris, France.

15 ² Université de Paris, Laboratoire d'Excellence Inflammex, Paris, France.

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28 ***Correspondence to:**

29 Nicolas Charles, PhD

30 Centre de Recherche sur l'Inflammation, INSERM UMR1149, CNRS ERL8252,

31 Université de Paris, Faculté de Médecine site Bichat,

32 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France.

33 Phone: +33 157277306

34 E-mail: nicolas.charles@inserm.fr

35

36 Résumé

37 Les maladies autoimmunes se développent suite à une perte de tolérance à certains antigènes du soi.
38 Peut en découler la production d'autoanticorps (AAc) qui peuvent avoir une fonction pathogénique
39 et dont la présence est souvent associée aux atteintes d'organes spécifiques se développant dans ces
40 maladies. La promotion de cette production d'AAc par des éléments des systèmes immunitaires
41 acquis et inné va être centrale dans le déclenchement des symptômes. Les AAc peuvent être de
42 spécificités et d'isotypes différents. Des IgE autoréactives ont été décrites dans différentes maladies
43 autoimmunes présentant des AAc (MAPA) et peuvent y avoir un rôle pathogénique à différents
44 niveaux. Les basophiles, cellules bien connues pour leur implication dans les allergies et la lutte
45 antiparasitaire, peuvent être activés par ces IgE autoréactives et contribuer à l'amplification de la
46 production d'AAc dans différentes MAPA. Ici, les dernières données démontrant l'implication des
47 basophiles, des IgE et des IgE autoréactives dans les MAPA, et plus particulièrement dans le lupus
48 systémique et la connectivite mixte, tant dans des cohortes de patients que dans des modèles
49 animaux seront présentés. Des approches thérapeutiques dans les MAPA découlant de ces données
50 seront également discutées.

51

52 Abstract :

53 Autoimmune diseases originate from a break in the tolerance to some self-antigens. Autoantibody
54 (AAb) production can be initiated in such settings that may have a pathogenic function. These AAb
55 are often associated to specific organ damages occurring in the course of these diseases. AAb
56 production promotion by some elements from acquired and innate immune systems will be central
57 in the development of organ damages. These AAb can have various specificities and isotypes.
58 Autoreactive IgE have been described in several antibody-associated autoimmune diseases (AAID)
59 and can have a pathogenic role at different levels. Basophils, cells well known for their implication in
60 allergies and antiparasitic immunity, can be activated by autoreactive IgE and contribute to the
61 amplification of AAb production in several AAID. Here, the recent data showing basophil, IgE and
62 autoreactive IgE involvements in AAID, and more precisely in systemic lupus erythematosus and
63 mixed connective tissue disease, in Human patients and mouse models, will be presented.
64 Therapeutic strategies developed in this context in AAID will be also discussed.

65

66 Introduction

67 Les maladies autoimmunes sont issues d'une perte de tolérance à des antigènes du soi, pour des
68 raisons qui restent encore à être identifiées dans la majorité des cas. Cette perte de tolérance mène
69 à l'accumulation de cellules autoréactives de l'immunité acquise (lymphocytes T (LT) et lymphocytes
70 B (LB)) qui pourront entraîner un processus pathogénique cellulaire et/ou humoral. De manière
71 générale, sur un plan physiopathologique, les maladies autoimmunes sont clairement décrites dans
72 leurs composantes TH1 et/ou TH17 en raison des lésions tissulaires où les cytokines TH1 et/ou TH17
73 ont un rôle dans l'étendue et/ou la chronicité de l'inflammation menant à la perte de fonction des
74 organes cibles. Les maladies autoimmunes présentant des autoanticorps (MAPA) sont définies ici
75 comme étant les maladies autoimmunes où des anticorps spécifiques d'autoantigènes
76 (autoanticorps, AAc) ont été identifiés et associés à la physiopathologie de ces maladies. Des
77 spécificités antigéniques de ces AAc peuvent être retrouvées dans plusieurs MAPA : des AAc anti-
78 ribonucléoprotéines (RNP) dans le lupus erythémateux systémique (LES), le syndrome de Gougerot-
79 Sjögren (GS), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la connectivite mixte (CM) ou des AAc anti-
80 thyroperoxydase (TPO) dans les thyroïdites autoimmunes (TA) et dans l'urticaire chronique
81 idiopathique (UCI). De manière générale, les AAc recherchés en clinique le sont pour l'isotype IgG.
82 Ces AAc contribuent à la physiopathologie des MAPA auxquelles ils sont associés et aux
83 conséquences inflammatoires et fonctionnelles qui en résultent. Il est important de noter qu'une
84 proportion significative de la population générale peuvent présenter des AAc de type IgG ou IgM de
85 spécificités identiques sans que cela ne soit associé à des symptômes quelconques. Quoiqu'il en soit,
86 la composante TH2 (ou la contribution de l'immunité de type 2) menant à la production de ces AAc et
87 à l'amplification de celle-ci est de plus en plus étudiée et mise en avant dans la physiopathologie des
88 MAPA. En effet, des IgE autoréactives ont été mises en évidence dans bon nombre de ces maladies et
89 ont également permis d'approfondir les mécanismes par lesquels les cellules portant le récepteur de
90 haute affinité aux IgE (FcεRI), dont les cellules dendritiques plasmacytoïdes et les basophiles,
91 interviennent dans l'amplification de la production des AAc au cours de ces MAPA [1].

92 Les basophiles sont connus pour leur implication dans les maladies allergiques dépendantes des IgE-
93 ainsi que dans la réponse antiparasitaire. Ces deux principales fonctions du basophile sont en relation
94 directe avec l'expression par ces cellules du FcεRI. Au-delà de ce récepteur, l'autre grande
95 caractéristique du basophile est sa capacité inégalée à produire rapidement de grandes quantités
96 d'interleukine 4 (IL-4) qui a permis de l'impliquer tant dans la différenciation des lymphocytes T CD4+
97 vers le sous-groupe TH2 que dans la différenciation des macrophages vers le phénotype pro-résolutif
98 et/ou pro-fibrosant dit « M2 ». Cette IL-4 est également une cytokine clef dans la maturation des LB,
99 dans leur commutation isotypique notamment vers les IgE et dans leur différenciation en cellules
100 sécrétrices d'anticorps. Ces caractéristiques définissent le basophile comme élément majeur de
101 l'immunité de type 2.

102 **Présentation**

103 Des travaux des deux dernières décennies ont pu mettre en avant le rôle de l'immunité de type 2,
104 des IgE et des IgE autoréactives dans un nombre croissant de MAPA. Dans certaines de ces maladies
105 dont le lupus érythémateux systémique (LES) et la connectivite mixte (CM), les IgE et les IgE
106 autoréactives sont identifiées comme des éléments majeurs associés à l'activité de ces MAPA et à
107 l'activation des basophiles au cours de ces maladies tant chez les patients que dans des modèles
108 animaux [2-7]. Non via des mécanismes similaires aux pathologies allergiques, au cours de ces MAPA,
109 les basophiles vont être activés de manière suboptimale, ne vont pas dégranuler, mais vont sortir de
110 la circulation afin d'aller s'accumuler dans les organes lymphoïdes secondaires et/ou sur les sites
111 inflammatoires [5, 6]. Là, ils pourront jouer un rôle promoteur de la production d'AAc et de la
112 génération d'IgE autoréactives, entraînant l'établissement d'une boucle d'amplification menant à la
113 continuité de l'activité de la maladie et de celle des basophiles.

114 En prenant l'exemple du LES et de la CM, seront détaillés au cours de la présentation les données
115 acquises sur les marqueurs de surface des basophiles humains qui sont impactés au cours de ces
116 maladies. La validation de ces marqueurs dans l'implication des basophiles au cours de ces

117 pathologies ont été obtenus dans des modèles animaux. L'accumulation des basophiles dans les
118 organes lymphoïdes secondaires est un élément clef de leur implication dans ces physiopathologies
119 et la promotion des cellules sécrétrices d'AAC en est la conséquence directe, menant à
120 l'établissement d'une boucle d'amplification pathogénique (Figure 1).

121 **Conclusion**

122 Ces travaux permettent d'identifier les basophiles, les IgE et les IgE autoréactives ainsi que les
123 mécanismes menant à leur implication dans ces pathologies comme cible de nouvelles stratégies
124 thérapeutiques qui sont en cours de développement. L'approche ciblant les IgE et celle ciblant les
125 récepteurs à la prostaglandine D2 sont en effet des voies prometteuses qui pourraient permettre de
126 bloquer l'amplification des MAPA et ainsi prévenir les atteintes d'organes qui leur sont associées.

127 **Support Financier :**

128 Certains des travaux présentés ont été soutenus financièrement par l'INSERM, le CNRS, l'Université
129 de Paris, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM) [# EQU201903007794], l'ANR [# ANR-19-
130 CE17-0029 BALUMET Basophiles et Lupus : mécanismes et thérapeutique) et par le laboratoire
131 d'excellence INFLAMEX (ANRPIA-10-LABX-0017 INFLAMEX).

132 **Liens d'intérêts**

133 Nicolas Charles détient un brevet (WO2016128565A1) sur l'utilisation des antagonistes des
134 récepteurs à la prostaglandine D2 (PTGDR-1 et PTGDR-2) dans la prévention ou le traitement du
135 lupus érythémateux systémique et un autre (W020120710042) sur les approches et méthodes pour
136 traiter ou prévenir le lupus.

137 C.P. and N.C. are coinventors of the patent WO2016128565A1 related to the use of PTGDR-1 and
138 PTGDR-2 antagonists for the prevention or treatment of systemic lupus erythematosus. N.C. holds
139 another patent related to compositions and methods for treating or preventing lupus
140 (W020120710042). No other disclosures relevant to this article are reported.

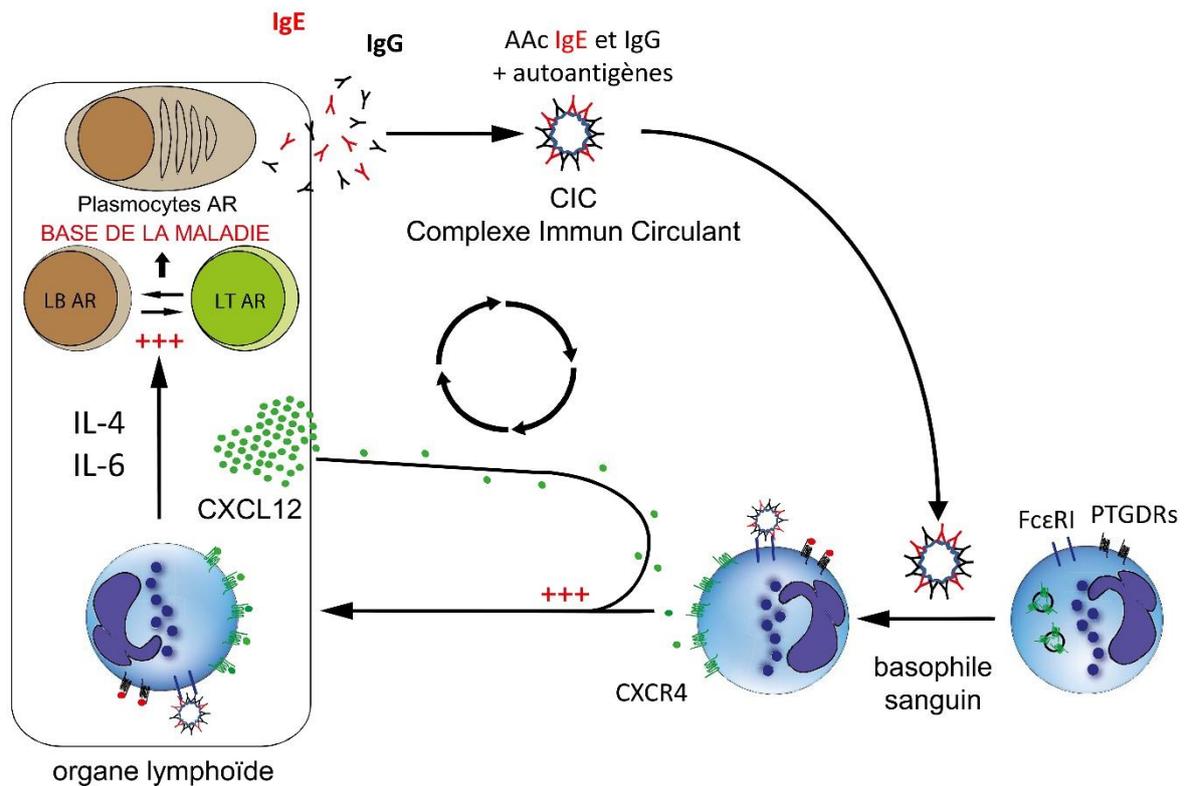
141

142 **Références :**

- 143 1. Charles, N., *Autoimmunity, IgE and FcεpsilonRI-bearing cells*. Curr Opin Immunol, 2021. **72**: p.
144 43-50.
- 145 2. Charles, N., et al., *Basophils and the T helper 2 environment can promote the development of*
146 *lupus nephritis*. Nat Med, 2010. **16**(6): p. 701-7.
- 147 3. Dema, B., et al., *Immunoglobulin E plays an immunoregulatory role in lupus*. J Exp Med, 2014.
148 **211**(11): p. 2159-68.
- 149 4. Henault, J., et al., *Self-reactive IgE exacerbates interferon responses associated with*
150 *autoimmunity*. Nat Immunol, 2016. **17**(2): p. 196-203.
- 151 5. Lamri, Y., et al., *Basophils and IgE contribute to mixed connective tissue disease development*.
152 J Allergy Clin Immunol, 2021. **147**(4): p. 1478-1489 e11.
- 153 6. Pellefigues, C., et al., *Prostaglandin D2 amplifies lupus disease through basophil*
154 *accumulation in lymphoid organs*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 725.
- 155 7. Halfon, M., et al., *CD62L on blood basophils: a first pre-treatment predictor of remission in*
156 *severe lupus nephritis*. Nephrol Dial Transplant, 2020.

157

158 FIGURE 1



159

160 **Figure 1 : Les basophiles et les IgE autoréactives promeuvent une boucle d'amplification des MAPA**

161 Lors de l'initiation d'une maladie autoimmune présentant des autoanticorps (AAC, MAPA), des IgG et
 162 des IgE autoréactives vont former des complexes immuns circulants (CIC). Entre autres
 163 conséquences, ces CIC, s'ils contiennent suffisamment d'IgE, vont induire une activation suboptimale
 164 des basophiles circulants qui expriment le FcεRI et les récepteurs à la prostaglandine D2 (PTGDRs).
 165 Cette activation va induire une sensibilité des basophiles aux gradients de CXCL12 émanant des
 166 organes lymphoïdes secondaires (OLS) en raison de l'externalisation du récepteur CXCR4 à leur
 167 surface. Une fois accumulé dans les OLS, les basophiles vont promouvoir la production d'AAC,
 168 établissant ainsi une boucle d'amplification pathogénique. AAC : autoanticorps ; AR : autoréactif ;
 169 FcεRI : récepteur de haute affinité aux IgE ; LB : lymphocyte B ; LT : lymphocyte T ; PTGDRs :
 170 récepteurs à la prostaglandine D2.