part que, chez l'homme, l'obésité est associée à une moindre abondance de certaines bactéries dont *A. muciniphila* [9], d'autre part que les sujets prédiabétiques et diabétiques de type 2 hébergent une quantité moindre d'*A. muciniphila* dans l'intestin [10].

Ces observations, et d'autres, soulèvent différentes questions fondamentales qui devront être testées dans des études à large échelle, et pourraient aboutir au développement de nouveaux outils thérapeutiques. Ainsi, la sélection précise et validée de certaines bactéries telles qu'*A. muciniphila,* ou encore l'utilisation de nutriments de types prébiotiques, pourraient être utilisés afin de contrôler ou maintenir certains protagonistes importants dans les dialogues complexes qui s'établissent entre l'hôte et le microbiote intestinal. ◊

***Akkermansia muciniphila*: a novel target controlling obesity, type 2 diabetes and inflammation?**

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

REMERCIEMENTS

Patrice D. Cani est research associate du FRS-FNRS (Fonds de la recherche scientifique, Belgique), Amandine Everard est research fellow du FRS-FNRS. PDC est récipiendaire d'un ERC starting grant (European research council, starting grant 336452-ENIGMO).

RÉFÉRENCES

1. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Curr Opin Pharmacol* 2013 ; 13 : 935-40.
2. Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol* 2013 ; 11 : 639-47.
3. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr* 2004 ; 92 : 521-6.
4. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004 ; 54 : 1469-76.
5. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, *et al.* Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes* 2011 ; 60 : 2775-86.
6. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, *et al.* Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 2374-83.
7. Everard A, Belzer C, Geurts L, *et al.* Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013 ; 110 : 9066-71.
8. Shin NR, Lee JC, Lee HY, *et al.* An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut* 2013 ; 26 juin (*online*).
9. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, *et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013 ; 500 : 541-6.
10. Zhang X, Shen D, Fang Z, *et al.* Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One* 2013 ; 8 : e71108.
11. Burcelin R, Chabo C, Blasco-Baque V, *et al.* Le microbiote intestinal à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques ? *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 800-6.
12. Dalmas E, Tordjman J, Guerre-Millo M, Clément K. Le tissu adipeux. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 993-9.

NOUVELLE

Une réponse allergique pour lutter contre les venins

Thomas Marichal[1,2], Philipp Starkl[1], Martin Metz[3], Stephen J. Galli[1,4]

[1]Département de pathologie, Stanford University School of Medicine, Campus Drive 269, Stanford CA-94305, États-Unis ;
[2]Laboratoire d'immunologie cellulaire et moléculaire, GIGA-Recherche, Université de Liège, B-4000 Liège, Belgique ;
[3]Département de dermatologie et allergie, Centre allergie/Charité, Université de Berlin, Berlin 10117, Allemagne ;
[4]Département de microbiologie et immunologie, Stanford University School of Medicine, Stanford CA-94305, États-Unis.
thomasm4@stanford.edu
t.marichal@ulg.ac.be

> Vingt à trente pour cent de la population mondiale souffrent d'allergies, et ce pourcentage ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés [1]. Les allergies sont des maladies inflammatoires multifactorielles qui résultent d'une réaction du système immunitaire à l'encontre de substances étrangères et pour la plupart inoffensives, appelées allergènes. Bien que de nature très hétérogène, les allergènes ont tous l'aptitude d'induire le même type de réponse immunitaire, appelée immunité de type 2. L'immunité de type 2 peut être induite par les allergènes, mais aussi par certains parasites [2].

Les réponses de type 2 (ou T_H2) sont associées à la présence de lymphocytes T auxiliaires (ou T *helper*) de type 2, véritables chefs d'orchestre de l'inflammation allergique, et d'un type particulier d'anticorps spécifiques de l'allergène, les immunoglobulines E (IgE) *(Figure 1)*. Les IgE exercent leurs fonctions *via* des récepteurs de haute affinité (appelés FcεRI), exprimés notamment à la surface des mastocytes ; ces derniers sont surtout présents dans les organes exposés à l'environnement comme la peau, le poumon ou encore l'intestin. Les mastocytes peuvent être activés par la liaison de l'allergène aux complexes IgE/FcεRI, qui induit leur dégranulation et la libération de substances responsables des principaux symptômes allergiques [3]. Ces cellules sont donc considérées comme des « armes chargées », prêtes à induire des effets délétères pour l'organisme [4], et les réponses induites par les

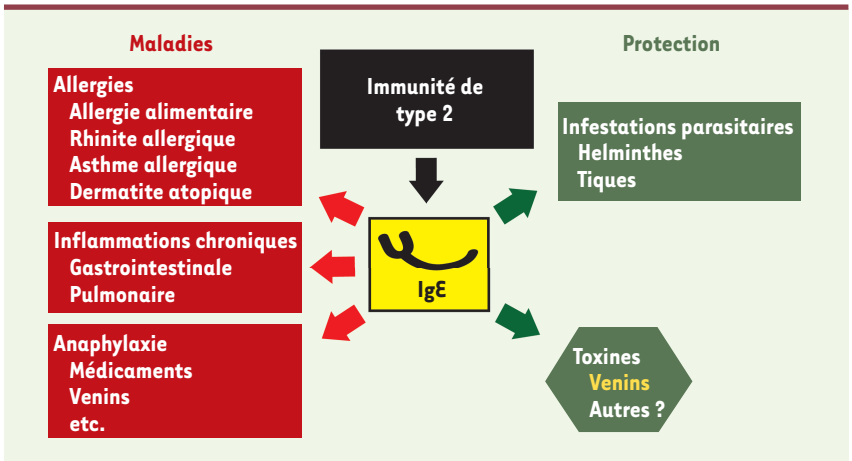

Figure 1. ***Réponses relayées par les IgE.*** Les IgE, immunoglobulines prototypes d'une réponse immunitaire de type T_H2, sont majoritairement connues pour leurs fonctions indésirables et délétères lors de maladies allergiques (rectangles rouges). L'immunité de type 2 est également induite lors d'infestations parasitaires, et plusieurs arguments existent montrant qu'une telle réponse associée aux IgE peut aider à l'expulsion de certains helminthes et augmenter la résistance aux tiques (rectangle vert). Nous avons découvert une nouvelle fonction des IgE dans la protection de l'hôte à l'encontre de venins. Cette découverte est en faveur de l'hypothèse selon laquelle une fonction des réponses allergiques est un mécanisme de défense à l'encontre de différentes toxines (polygone vert).

allergènes et relayées *via* l'axe T_H2/IgE/FcεRI (appelées réponses allergiques) sont considérées comme inappropriées et indésirables *(Figure 1)* [2].

Dès lors, une question mystérieuse et restée sans réponse est de savoir pourquoi cette immunité de type 2 à l'encontre d'allergènes s'est maintenue au cours de l'évolution alors qu'elle peut être si dommageable, voire fatale.

Le développement d'une réponse immunitaire allergique peut avoir un effet bénéfique à l'encontre de venins

En 1991 déjà, Margie Profet a émis l'idée controversée selon laquelle les réponses allergiques se sont maintenues en tant que mécanismes majeurs de défense de l'hôte à l'encontre de toxines [5]. Cette hypothèse, non démontrée jusqu'à maintenant, est particulièrement intéressante à nos yeux dans le contexte d'une catégorie d'allergènes, les venins. D'une part, les venins sont des substances toxiques responsables d'allergies chez l'homme [6]. D'autre part, nous avons montré précédemment que les mastocytes, principales cellules effectrices allergiques, augmentent la défense innée de l'hôte à l'encontre de certains venins en libérant des protéases capables d'en neutraliser les effets toxiques [7, 8]. Dès lors, afin de tester l'hypothèse de M. Profet et d'étudier l'influence d'une réponse allergique sur la résistance de l'hôte à des venins, nous avons injecté à des souris sauvages du venin d'abeille (*Apis mellifera*) simulant une à deux piqûres. Les souris développent une réponse T_H2 et la production d'IgE spécifiques du venin *(Figure 2A)* [9]. Chez l'homme, il est bien connu qu'une personne ayant développé des IgE en réponse à une piqûre d'abeille peut développer une réaction allergique, voire un choc anaphylactique fatal en cas de réexposition [6]. De manière surprenante, lorsque les souris ayant développé des IgE sont à nouveau exposées au venin, elles résistent mieux que les souris contrôles *(Figure 2A)*. À titre d'exemple, alors que moins de 10 % des souris survivent à une forte dose de venin d'abeille dans le groupe contrôle, plus de 80 % des souris ayant développé une immunité de type 2 survivent. Un effet protecteur similaire est observé avec du venin d'une espèce de vipère (*Daboia Russelii*) [9].

Les immunoglobulines E, indésirables lors de désordres allergiques, peuvent protéger contre le venin d'abeille

Les IgE sont surtout connues comme médiateurs de réactions allergiques aiguës délétères *(Figure 1)* [3]. Cependant, dans notre modèle expérimental, l'injection de venin, bien qu'induisant la production d'IgE détectables dans le sérum, confère une immunité protectrice. Nous avons dès lors voulu évaluer la contribution exacte des IgE à cet effet. En analysant l'effet de transferts de sérum de souris immunisées, nous avons montré que les sérums contenant des IgE spécifiques du venin transféraient la protection à des souris naïves, contrairement aux sérums dont on avait éliminé les IgE *(Figure 2B)* [9].

Des expériences d'immunisation active (injection d'une faible dose de venin induisant une réponse T_H2) réalisées chez des souris génétiquement déficientes en IgE ou en FcεRI indiquent que celles-ci ne sont plus protégées lorsque le module IgE/FcεRI est absent *(Figure 2A)*. Par ailleurs, des souris déficientes en FcεRI ou en mastocytes, et qui ont reçu du sérum immun, expriment une susceptibilité accrue au venin par rapport à des souris sauvages traitées par ce même sérum *(Figure 2B)* [9]. Ces expériences démontrent une nouvelle fonction bénéfique du module allergique, et en particulier des IgE spécifiques du venin d'abeille, dans la résistance de l'hôte à certains composés toxiques de ce venin *(Figure 1)*.

Une étude publiée au même moment que la nôtre montre qu'une enzyme du venin d'abeille, la phospholipase A2, est un puissant inducteur d'immunité de type 2 chez la souris, et que cette immunité permet d'améliorer l'hypothermie provoquée par l'injection d'une forte dose de cette même enzyme [10]. Comme

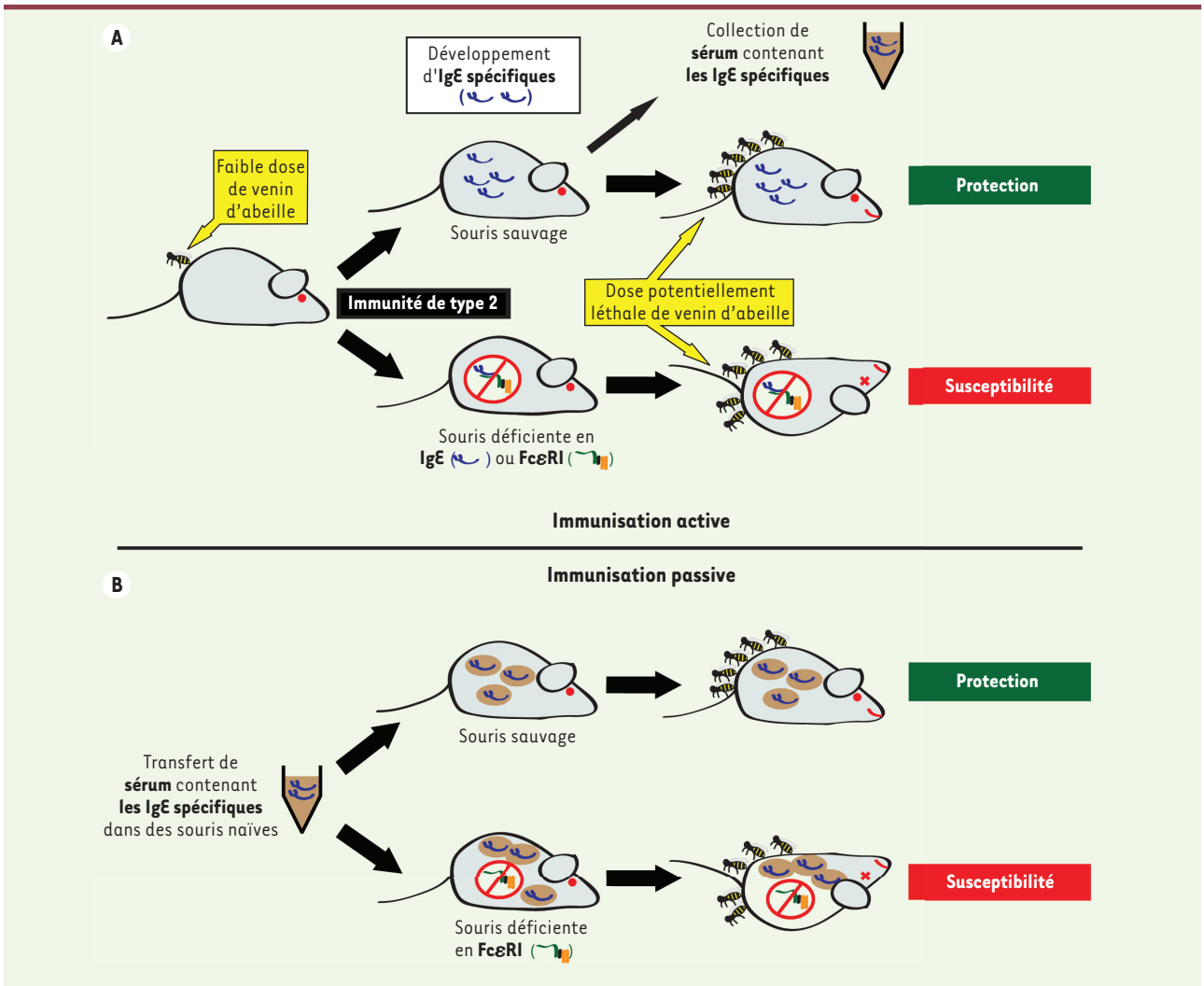

Figure 2. ***Une réponse immunitaire de type 2 à l'encontre du venin d'abeille confère une immunité protectrice par des mécanismes dépendant des IgE et de FcεRI. A.*** Immunisation active. L'injection d'une faible dose de venin d'abeille induit une réponse de type 2, associée à la production d'IgE spécifiques du venin détectables dans le sérum, qui permet d'augmenter la résistance de souris sauvages à une dose potentiellement létale de venin. Cet effet protecteur est absent si les souris sont incapables de produire des IgE, ou si les IgE n'ont pas la possibilité d'exercer leurs fonctions effectrices *via* le récepteur de haute affinité, FcεRI. ***B.*** Immunisation passive. Le transfert de sérum de souris immunisées à des souris naïves permet d'augmenter la protection de souris naïves vis-à-vis d'une forte dose de venin, à condition que les souris soient pourvues d'un FcεRI fonctionnel.

les effets sont diminués dans des souris déficientes en FcεRI [10], ces résultats suggèrent que les IgE spécifiques de la phospholipase A2 peuvent contribuer à la résistance au venin entier observée dans nos conditions expérimentales [9]. Cependant, étant donné que le venin d'abeille contient de nombreux composés toxiques, il sera important de tester si une réponse de type 2 induite par un seul composé du venin est capable d'augmenter la résistance de souris exposées au venin entier.

Les réponses néfastes et protectrices médiées par les IgE : mêmes acteurs, conséquences diamétralement opposées

Quels sont dès lors les facteurs qui déterminent si ce module de l'immunité, qui fait intervenir les IgE, induit une réaction délétère ou protectrice à l'encontre d'allergènes ? Cette question reste pour le moment sans réponse, mais différents facteurs peuvent influencer la décision : la nature, le degré de toxicité et la dose de l'allergène, l'environnement du tissu en contact avec le stimulus, ainsi que des facteurs liés à la génétique de l'espèce ou de l'individu pouvant influencer la réponse T_H2, les IgE, ou la biologie des cellules effectrices.

Nous émettons l'hypothèse selon laquelle la réaction allergique au venin d'abeille, dommageable, n'est peut-être qu'une réponse extrême d'un spectre de réponses relayées par les IgE avec, à l'autre bout du spectre, une protection à l'encontre des toxines. Peut-on ou non qualifier

ces réponses protectrices de « réponses allergiques » ? La question n'est pas tranchée dans la mesure où, pour certains scientifiques, une réponse allergique est par définition une réaction délétère et pathologique. Bien qu'il soit difficile d'extrapoler ces découvertes à la situation chez l'humain, il est possible que, pour la majorité de la population, les IgE induites après une première exposition au venin permettent d'obtenir un effet bénéfique contre ce même venin en cas d'exposition ultérieure. Des observations cliniques vont dans ce sens : ainsi, seule une minorité des personnes ayant produit des IgE à l'encontre de venin d'abeille développent des réactions aiguës néfastes en cas de réexposition [11].

Conclusion

Nos recherches indiquent que certaines réponses de type T_H2 associées à la production d'IgE spécifiques de l'allergène peuvent augmenter, plus que détériorer, la résistance de l'hôte exposé à ces allergènes. Nous répondons donc à une question fondamentale liée à l'utilité des IgE et à la conservation des réponses immunitaires allergiques au cours de l'évolution. En effet, nos découvertes représentent la première démonstration expérimentale qu'une des fonctions des réponses immunitaires allergiques est d'augmenter la résistance et la survie de l'hôte à l'encontre de certaines venins, confortant ainsi une hypothèse proposée par M. Profet il y a plus de vingt ans [5]. ◊

An allergic response to fight against venoms

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012 ; 12 : 39-41.
2. Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science* 2012 ; 337 : 431-5.
3. Galli SJ, Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2012 ; 18 : 693-704.
4. Rodewald HR, Feyerabend TB. Widespread immunological functions of mast cells: fact or fiction? *Immunity* 2012 ; 37 : 13-24.
5. Profet M. The function of allergy: immunological defense against toxins. *Q Rev Biol* 1991 ; 66 : 23-62.
6. Annila I. Bee venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1682-7.
7. Metz M, Piliponsky AM, Chen CC, *et al.* Mast cells can enhance resistance to snake and honeybee venoms. *Science* 2006 ; 313 : 526-30.
8. Akahoshi M, Song CH, Piliponsky AM, *et al.* Mast cell chymase reduces the toxicity of Gila monster venom, scorpion venom, and vasoactive intestinal polypeptide in mice. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 4180-91.
9. Marichal T, Starkl P, Reber LL, *et al.* A beneficial role for immunoglobulin E in host defense against honeybee venom. *Immunity* 2013 ; 39 : 963-75.
10. Palm NW, Rosenstein RK, Yu S, *et al.* Bee venom phospholipase A2 induces a primary type 2 response that is dependent on the receptor ST2 and confers protective immunity. *Immunity* 2013 ; 39 : 976-85.
11. Antonicelli L, Bilo MB, Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002 ; 2 : 341-6.

NOUVELLE

Quand les microtubules rencontrent les puits recouverts de clathrine et permettent aux cellules de tenir le cap

Guillaume Montagnac[1,2], Philippe Chavrier[1,2]

[1] Institut Curie, Centre de Recherche, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France ;
[2] Dynamique de la membrane et du cytosquelette, CNRS UMR 144, 26, rue d'Ulm, 75005 Paris, France ;
guillaume.montagnac@curie.fr
philippe.chavrier@curie.fr

> Les microtubules représentent un des composants du cytosquelette. Ce sont des polymères de tubuline qui s'assemblent en tubes creux polarisés présentant une extrémité (-) généralement stable et ancrée au centrosome, et une extrémité (+) dynamique qui explore le cytosol en alternant des phases de polymérisation et de dépolymérisation. Organisés en réseau, ils interviennent dans de nombreux processus cellulaires tels que la division et la migration. Les microtubules subissent de nombreuses modifications post-traductionnelles qui modifient leurs propriétés physicochimiques. Une de ces modifications est l'acétylation de la tubuline, qui est associée à une plus longue durée de vie des microtubules [1]. L'enzyme responsable de l'acétylation (une acétyl-transférase) est αTAT1 qui ne peut acétyler que la tubuline polymérisée en microtubule [2, 3]. Une des caractéristiques étonnantes de l'acétylation de la tubuline est que cette modification n'affecte qu'une sous-population de microtubules. Comment les microtubules acétylés sont-ils sélectionnés est une question récurrente qui a attiré l'attention de nombreux biologistes cellulaires.

Les microtubules sont acétylés au niveau des puits recouverts de clathrine

Au cours d'une étude publiée récemment dans *Nature* [4], nous avons mis en

m/s n° 2, vol. 30, février 2014
DOI : 10.1051/medsci/20143002005