

Thèse de Doctorat

Laure CASTAN

De l'allergie alimentaire à l'asthme : rôle de CCR9

From food allergy to asthma: role of CCR9

Résumé

Aujourd'hui, l'allergie est classée 4ème maladie mondiale en termes de morbidité par l'OMS. Les allergies et leur évolution naturelle (marche atopique) sont devenues un problème majeur de santé publique particulièrement dans les pays industrialisés. La marche atopique se manifeste par l'évolution de la dermatite atopique et/ou des allergies alimentaires chez le jeune enfant vers des allergies respiratoires comme l'asthme ou la rhinite allergique plus tard dans l'adolescence. Ce passage pourrait impliquer un chimiotactisme contrôlé par le système chimiokine/récepteurs de chimiokine. A l'aide d'un modèle murin mimant la marche atopique composé d'un modèle d'allergie alimentaire au gluten et d'un modèle aigu d'asthme aux acariens, nous avons pu caractériser le rôle du récepteur de chimiokine CCR9 dans la maladie. Ainsi, des souris déficientes pour le gène de CCR9 montrent un phénotype atténué de la maladie démontrant une implication de ce récepteur dans la pathogénèse. De plus nous avons démontré que CCR9 agirait sur la balance TH17/Treg car sa délétion entraîne une augmentation des T régulateurs. En parallèle, dans un modèle d'allergie alimentaire au gluten par sensibilisation cutanée, nous avons analysé l'inflammation intestinale en réponse à plusieurs allergènes. Ces derniers travaux ont été réalisés en collaboration avec un laboratoire du National Food Institute au Danemark. Ainsi, nos résultats démontrent donc l'importance de l'axe intestin-poumon et l'importance d'aborder l'allergie comme une maladie de l'ensemble de l'organisme et non pas comme une maladie d'organe.

Mots clés :

Marche atopique
Allergie
Asthme
Chimiokine
Modèle animal

Abstract

Allergic diseases are now considered as the fourth worldwide diseases in terms of morbidity, according to the World Health Organization. Allergic diseases and their natural evolution (atopic march) are a major health issue, particularly among developed countries. Indeed, the atopic march is characterized by an evolution from atopic dermatitis and/or food allergies in young children (6 months to 2 years) to respiratory allergies such as asthma and rhinitis later in life. This natural history could involve the chemotaxis, controlled by the chemokine/chemokine receptor system. Using a murine model of atopic march combining a food allergy model to gluten and a model of acute asthma to house dust mite, we analyzed the role of the chemokine receptor CCR9 in the evolution of the disease. Using knock-out mice for CCR9, we observed a decrease of the symptoms of the disease, suggesting a role for this receptor in the pathology. Moreover, we showed that CCR9 seems to act on the Treg/TH17 balance; indeed its deletion induces an increase of the T regulators cell level. Meanwhile, using a food allergy model to gluten based on cutaneous sensitizations, we analyzed the intestinal inflammation to different gluten products. This work was done in collaboration with a lab of the National Food Institute, in Denmark. Our results prove the great significance of the gut-lung axis and more generally the importance of approaching the allergy as a whole disease and not as an organ-specific disease.

Key Words :

Atopic march
Allergy
Asthma
Chemokine
Animal model