



HAL
open science

Le polynucléaire basophile: du contrôle de l'immunité à celui des leucémies

Michel Arock

► **To cite this version:**

Michel Arock. Le polynucléaire basophile: du contrôle de l'immunité à celui des leucémies. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2021, 10.1016/j.pharma.2021.05.005 . hal-03244239

HAL Id: hal-03244239

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-03244239v1>

Submitted on 1 Jun 2021

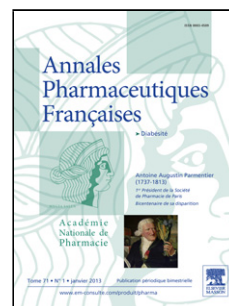
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

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.

Journal Pre-proof

Le polynucléaire basophile: du contrôle de l'immunité à celui des leucémies

Michel Arock



PII: S0003-4509(21)00074-2

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.pharma.2021.05.005>

Reference: PHARMA 767

To appear in: *Annales Pharmaceutiques Françaises*

Received Date: 29 March 2021

Accepted Date: 18 May 2021

Please cite this article as: Arock M, Le polynucléaire basophile: du contrôle de l'immunité à celui des leucémies, *Annales Pharmaceutiques Françaises* (2021), doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.05.005>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Revue générale

**Le polynucléaire basophile : du contrôle de l'immunité à celui des
leucémies**

Review article

The basophil: from control of immunity to control of leukemias

Michel Arock

Unité Fonctionnelle des Urgences Biologiques, Service de Biochimie Métabolique, Groupe
Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles-Foix, AP-HP.Sorbonne Université - 47/83 Bd de
l'Hôpital – 75013 PARIS.

Téléphone : +33 (0)1 42 17 73 52

Télécopie : +33 (0)1 42 16 20 33

E-mail : michel.arock@aphp.fr

Points essentiels :

- Le polynucléaire basophile est le leucocyte circulant le plus rare chez les sujets normaux.
- Le basophile exprime le récepteur de haute affinité des IgE (FcεRI) et peut être activé par ce biais.
- Le basophile est impliqué comme effecteur de la réaction allergique IgE-dépendante.
- Malgré sa rareté, grâce à l'Interleukine-4 qu'il libère, le basophile régule l'immunité de type 2.
- Les basophiles sont impliqués dans l'évolution de leucémies, dont la leucémie myéloïde chronique.

Highlights:

- *Basophils are the rarest circulating leukocytes in normal subjects.*
- *The basophil expresses the high affinity IgE receptor (FcεRI) and can be activated through it.*
- *The basophil is involved as an effector during IgE-dependent allergic reactions.*
- *Despite its rarity, basophil regulates type 2 immunity through the release of Interleukin-4.*
- *Basophils are involved in the progression of leukemias, including chronic myeloid leukemia.*

Mots-clés : polynucléaires basophiles, réponses immunes, basophilie, physiopathologie, leucémies.

Keywords: basophils, immune responses, inflammation, basophilia, pathophysiology, leukemias.

Journal Pre-proof

RESUME

Les polynucléaires basophiles, décrits pour la première fois par Paul Ehrlich en 1879, sont des cellules circulantes rares, représentant environ 0,01 à 0,3 % des leucocytes sanguins. Jusqu'à récemment, ces cellules ont été négligées en raison de leur statut minoritaire parmi les cellules immunitaires et parce qu'elles présentent certaines similitudes avec les mastocytes résidant dans les tissus. Toutefois, les basophiles et les mastocytes sont maintenant reconnus comme des lignées cellulaires différentes et il apparaît que les basophiles exercent des fonctions importantes et non redondantes, distinctes de celles des mastocytes. D'une part, les basophiles contribuent de manière bénéfique à l'immunité protectrice, en particulier contre les infections parasitaires. D'autre part, les basophiles sont impliqués dans le développement de diverses pathologies bénignes ou malignes, allant de l'allergie à certaines leucémies. En effet, les basophiles interagissent avec d'autres cellules immunitaires normales ou avec des cellules néoplasiques par le biais de contacts directs ou de médiateurs solubles, tels que des cytokines et des protéases, contribuant ainsi à la régulation du système immunitaire mais aussi aux réponses allergiques et probablement aux processus de transformation néoplasique. Dans cette revue, nous développerons les connaissances récentes portant sur l'implication des basophiles dans la modulation de l'immunité innée et adaptative. Nous évoquerons ensuite les circonstances bénignes ou malignes dans lesquelles une élévation des basophiles circulants peut être constatée. Enfin, nous aborderons le rôle joué par ces cellules dans la physiopathologie de certaines leucémies, en particulier au cours de la leucémie myéloïde chronique.

ABSTRACT

The basophils, first described by Paul Ehrlich in 1879, are rare circulating cells, representing approximately 0.01 to 0.3 % of the blood leukocytes. Until recently, these cells have been neglected because of their minority status among immune cells and because they show some similarities to mast cells residing in tissues. However, basophils and mast cells are now recognized as distinct cell lines and it appears that basophils have important and non-redundant functions, distinct from those of mast cells. On the one hand, basophils have beneficial contribution to protective immunity, in particular against parasitic infections. On the other hand, basophils are involved in the development of various benign and malignant pathologies, ranging from allergy to certain leukemias. Basophils interact with other immune cells or neoplastic cells through direct contacts or soluble mediators, such as cytokines and proteases, thus contributing to the regulation of the immune system but also to allergic responses, and probably to the process of neoplastic transformation. In this review, we will develop recent knowledge on the involvement of basophils in the modulation of innate and adaptive immunity. We will then describe the benign or malignant circumstances in which an elevation of circulating basophils can be observed. Finally, we will discuss the role played by these cells in the pathophysiology of certain leukemias, particularly during chronic myeloid leukemia.

1. INTRODUCTION

Les polynucléaires basophiles, communément dénommés « basophiles », sont les leucocytes circulants les plus rares, représentant environ 0,01 à 0,3 % des éléments nucléés du sang, soit moins de 0,1 Giga/L chez l'adulte sain [1]. Dans la circulation sanguine, le basophile normal se présente comme une cellule ronde ou ovalaire, de 10 à 14 μm de diamètre. Son noyau est bi- ou multilobé et le rapport nucléo-cytoplasmique, parfois difficile à apprécier, est de l'ordre de 0,5 à 0,6. Le cytoplasme, incolore, et le noyau, sont recouverts de volumineuses granulations éparses colorées en violet-foncé par le May-Grünwald Giemsa (Figure 1). Ces granulations sont dites « métachromatiques » car se colorant en violet après action du bleu de toluidine [2]. Elles sont constituées d'une matrice de glycosaminoglycanes sulfatés (héparine), qui leur confèrent leur métachromasie, et refferment de l'histamine [3]. Comme tous les granulocytes circulants, les basophiles peuvent être recrutés dans les tissus en cas de besoin [4]. Ainsi des basophiles peuvent être retrouvés en petit nombre dans des tissus comme la moelle osseuse et les muqueuses pulmonaires et nasales [5]. Les principaux marqueurs exprimés par les basophiles en circulation et dans les tissus sont le CD33, le CD49b, le CD69, le récepteur à l'interleukine-3 (IL-3R), le CD192 ou CCR2, récepteur pour la chimiokine CCL2, le CD193 ou CCR3, récepteur activé par de multiples chimiokines, le récepteur de haute affinité aux IgE ou Fc ϵ RI [6], les Toll-like récepteurs 2 et 4 (TLR2 et TLR4) [7], et sous certaines conditions les TLR7 et 9 [8, 9], le récepteur aux immunoglobulines D (IgD-R) [10] et le Bsp-1, un marqueur spécifique des basophiles [11]. Par ailleurs, on trouve à la surface des basophiles deux marqueurs d'activation, le CD63 et le CD203c, aussi présents sur les mastocytes, et dont l'expression augmente après activation cellulaire, par exemple suite au pontage des Fc ϵ RI [12].

On a longtemps pensé que les polynucléaires basophiles avaient des rôles et fonctions similaires à ceux des mastocytes tissulaires. En effet, les basophiles partagent certaines

caractéristiques avec les mastocytes, qui sont abondants dans les tissus et ont une longue durée de vie, contrairement aux basophiles dont la durée de vie est de l'ordre de 2 à 3 jours [13, 14]. Ainsi, les basophiles et les mastocytes ont en commun la présence de granulations cytoplasmiques métachromatiques dans leur cytoplasme, l'expression du FcεRI, et la capacité à libérer de nombreuses substances bioactives, comme l'histamine, des médiateurs lipidiques ou des cytokines et chimiokines après activation du FcεRI ou d'autres récepteurs membranaires [4]. Néanmoins, si les mastocytes expriment de grandes quantités de tryptase [15], une enzyme qui leur est spécifique, les basophiles normaux n'expriment cette protéase qu'en très faibles quantités, ce qui ne permet pas de les caractériser [16]. De même, il a pu être démontré que les basophiles et les mastocytes sont dérivés de précurseurs médullaires différents et représentent deux lignées distinctes au sein de la famille des cellules hématopoïétiques [17]. En réalité, il apparaît maintenant que les basophiles ont des fonctions non redondantes avec celles des mastocytes [14]. Ainsi, le basophile semble jouer un rôle important dans la protection de l'organisme contre certains parasites, comme les helminthes [18, 19], rôle que nous ne détaillerons pas ici. A côté de cette fonction bénéfique, le basophile a également des effets délétères pour l'organisme. Il participe par exemple au développement et au maintien de désordres immunologiques comme les réactions allergiques, les états inflammatoires et les maladies auto-immunes [14, 20]. Ceci est lié à son aptitude à agir sur l'immunité innée et adaptative de type 2, par sa capacité à libérer des médiateurs actifs dans ce domaine, comme l'interleukine-4 (IL-4) en particulier [21, 22], un phénomène que nous décrirons en détail dans ce manuscrit. De plus, le basophile est impliqué dans la physiopathologie de certaines hémopathies malignes [23], et en particulier dans celle de la leucémie myéloïde chronique [24]. Les données récentes concernant son implication dans ces pathologies seront développées dans cette revue.

2. ORIGINE ET DIFFERENCIATION DES POLYNUCLEAIRES BASOPHILES HUMAINS NORMAUX

Comme les autres lignées myéloïdes, les basophiles se développent à partir de cellules souches hématopoïétiques multipotentes médullaires CD34+ [25]. C'est à ce niveau que les basophiles normaux se différencient totalement puis quittent la moelle osseuse pour passer dans la circulation sanguine sous forme mature. Un certain nombre de progéniteurs différents semblent capables d'engendrer des basophiles dans des conditions physiologiques [26]. Néanmoins, le mieux connu est un progéniteur mixte donnant naissance *in vitro* à des colonies cellulaires contenant à la fois des polynucléaires éosinophiles et des basophiles. Ce progéniteur est retrouvé aussi bien dans la moelle osseuse que dans le sang. L'interleukine-3 (IL-3) est généralement considérée comme le facteur de croissance le plus important pour le développement des basophiles, à la fois chez la souris et l'homme [27, 28]. En effet, des basophiles murins et humains peuvent être générés *in vitro* en cultivant des cellules médullaires en présence d'IL-3 recombinante [27, 28]. De plus, l'IL-3 favorise également la viabilité et l'activation des basophiles sanguins matures [29]. Plus récemment, la lymphopoïétine stromale thymique (TSLP) a été proposée comme autre facteur de croissance important pour le développement des basophiles, mais chez la souris [30]. Fait intéressant, les basophiles murins développés en présence d'IL-3 ou de TSLP diffèrent en termes d'expression de récepteurs et de profil de synthèse de médiateurs, ce qui suggère l'existence d'une hétérogénéité parmi ces cellules [30]. Ainsi, les basophiles murins induits par la TSLP produisent, après stimulation, de plus grandes quantités d'IL-4, d'IL-6, et de chimiokines CCL3, CCL4 et CCL12, que des basophiles dérivés en présence d'IL-3 [31].

Si le rôle de la TSLP comme agent de différenciation et d'activation des basophiles est bien établi chez la souris, ce rôle est moins clair chez l'homme. Ainsi, si une étude a montré qu'un petit pourcentage (< 10%) de basophiles isolés chez des patients asthmatiques

expriment le récepteur à la TSLP et répondent directement à cette protéine en libérant de l'histamine et des cytokines [32], des études ultérieures n'ont pas réussi à confirmer ces résultats, et ont montré que les basophiles humains n'expriment pas la sous-unité IL-7Ra du récepteur à la TSLP et ne répondent pas aux stimulations *in vitro* avec cette molécule [29].

Les autres régulateurs de croissance des basophiles comprennent le facteur de croissance des granulocytes et des monocytes (Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor ou GM-CSF), l'IL-4, l'IL-5 et le transforming growth factor-beta (TGF- β) [33]. D'autres molécules, telles que les fractions du complément (C3a, C5a) sont aussi impliquées dans la régulation de la survie, de la migration, de l'adhésion et de l'activation des basophiles matures [34]. Un schéma illustrant le processus de différenciation des basophiles chez l'homme est proposé dans la Figure 2.

3. ROLES DES POLYNUCLEAIRES BASOPHILES DANS L'IMMUNITE INNEE ET ADAPTATIVE DE TYPE 2

Les basophiles apparaissent impliqués dans le déclenchement et la régulation de certaines réactions immunitaires, et en particulier celles de type 2, conduisant à des phénomènes allergiques [35]. En effet, les polynucléaires basophiles libèrent un certain nombre de médiateurs vasoactifs et pro-inflammatoires après pontage des Fc ϵ RI par les IgE spécifiques, elles-mêmes agrégées par l'allergène correspondant [36]. Ces cellules ont donc été pendant longtemps considérées comme des effecteurs « secondaires » (les effecteurs principaux étant les mastocytes) de la réponse allergique, mais ont été négligées même dans cet aspect compte tenu de leur faible nombre par rapport aux mastocytes et de leur localisation essentiellement circulatoire. Par ailleurs, les basophiles expriment à leur surface un certain nombre de récepteurs différents du Fc ϵ RI, qui peuvent être activés par leurs ligands spécifiques et ainsi conduire aussi à une libération de médiateurs pro-inflammatoires [31].

Plus récemment, il est apparu que le basophile constitue une source majeure d'IL-4 dans l'organisme, peut-être même plus importante que les lymphocytes T, et l'IL-4 est considérée comme l'une des cytokines impliquées de façon cruciale dans le développement des allergies et la production d'anticorps IgE par le système immunitaire [37, 38]. De ce fait le basophile n'est plus uniquement regardé comme un effecteur passif de la réaction allergique mais aussi comme une cellule régulatrice ou « modificatrice » de l'immunité de type 2 [35].

3.1. ACTIVATION DES BASOPHILES PAR LES IgE

Les basophiles expriment la forme complète de récepteur IgE de haute affinité FcεRI ($\alpha\beta\gamma_2$) à leur membrane. L'agrégation des FcεRI liés aux IgE spécifiques par l'antigène correspondant entraîne la libération du contenu des granulations, dont l'histamine et des protéases [39], dès les premières minutes post-stimulation, suivie de la synthèse *de novo* de médiateurs lipidiques à type de leucotriènes B4 et C4 (LTB4 et LTC4) ou de prostaglandines D2 et E2 (PGD2 et PGE2) [40, 41], de cytokines (IL-4, IL-6, TNF, etc) et de chimiokines (Figure 3) [42]. Ce phénomène est accompagné d'une augmentation d'expression des marqueurs d'activation CD63 et CD203c à la surface des basophiles (Figure 3) [12]. Il convient toutefois de noter que les basophiles d'environ 10 % des individus présentent un phénotype dit «non libérateur», car ces basophiles sont incapables d'être activés par agrégation du FcεRI, du fait d'une expression réduite de la tyrosine kinase SYK, un composant essentiel de la signalisation de FcεRI [43, 44].

3.2. ACTIVATION DES BASOPHILES PAR LES IgD ou LES IgG

Les basophiles peuvent être activés par les IgD *via* le récepteur correspondant [10], et l'agrégation des récepteurs aux IgD par un anticorps anti-IgD induit la sécrétion d'IL-4 et d'IL-13 par ces cellules [10]. Les basophiles stimulés par les IgD sécrètent également un

facteur d'activation des lymphocytes B et des peptides antimicrobiens [45]. Par ailleurs, comme la production d'IgD est principalement observée dans la muqueuse des voies respiratoires supérieures et que les IgD reconnaissent les bactéries respiratoires, les basophiles armés d'IgD pourraient contribuer à la surveillance immunitaire de l'invasion par des agents pathogènes [45].

Les basophiles de souris peuvent être également activés par des complexes immuns antigène-IgG et contribuent à l'anaphylaxie à médiation IgG *via* la libération de PAF (Platelet Activating Factor ; facteur d'activation des plaquettes) [46]. En revanche, les basophiles humains expriment essentiellement des récepteurs aux IgG de type Fc γ RIIB, et ces récepteurs sont plutôt inhibiteurs de l'activation de ces cellules par le Fc ϵ RI [47]. La présence de ces récepteurs inhibiteurs pourrait d'ailleurs expliquer en partie le mécanisme de la désensibilisation par immunothérapie orale. En effet, la désensibilisation contre les allergènes d'arachide induirait une augmentation de la synthèse d'IgG spécifiques de ces allergènes et ces IgG, en se fixant sur les Fc γ RIIB, inhiberaient l'activation cellulaire lors de la co-agrégation Fc γ RIIB-Fc ϵ RI par l'allergène [48].

3.3. ACTIVATION DES BASOPHILES PAR DES CYTOKINES OU DES PROTEASES

Les basophiles peuvent être activés par des stimuli indépendants des IgE, notamment par des cytokines (IL-3 et IL-33) [49 , 50], des ligands des TLR (lipopolysaccharide (LPS) et peptidoglycane (PGN)) [51], et des protéases [52]. Parmi ces molécules, l'IL-3 joue un rôle clé dans le développement et la survie des basophiles [53]. Outre cet effet, l'IL-3 peut activer directement les basophiles humains et murins en induisant la production de cytokines, dont l'IL-4, et de chimiokines [49]. Par ailleurs, la pré-incubation prolongée (« priming ») des basophiles avec de l'IL-3 accroît la capacité de sécrétion de médiateurs en réponse à une stimulation par d'autres facteurs tels que l'IL-33, le C5a et les anticorps anti-IgE [54].

Comme décrit plus haut, chez la souris, la TSLP peut induire le « priming » des basophiles. Ces basophiles incubés en présence de TSLP produisent plus d'IL-4 que ceux pré-incubés avec l'IL-3 en réponse à une stimulation indépendante des IgE [55]. Inversement, les basophiles pré-incubés avec la TSLP ne dégranulent pas lors d'une stimulation par le couple IgE spécifique-antigène correspondant [31]. Il a d'ailleurs été démontré que la TSLP et les basophiles jouent un rôle clé dans plusieurs modèles d'inflammation allergique indépendante des IgE, comme des modèles de dermatite atopique et d'œsophagite à éosinophiles [55 , 56].

Contrairement à ce qui est observé chez la souris, l'existence d'un « priming » des basophiles humains par la TSLP reste un sujet controversé. Ainsi, Salter *et al* ont montré que la stimulation par la TSLP de basophiles humains de patients asthmatiques augmente leur expression de CD203c, d'IL-3R α et de TSLPR α [57]. Néanmoins, l'expression augmentée de ces protéines dépend de la signalisation IL-3-IL-3R, ce qui suggère que l'IL-3 sécrétée par les basophiles humains incubés avec la TSLP contribue à l'activation médiée par cette cytokine de manière autocrine [57]. A l'inverse, Salabert-Le Guen *et al* ont montré que la TSLP ne peut pas induire de signalisation STAT5 dans des basophiles humains isolés chez des donneurs sains et chez des patients souffrant d'asthme ou de rhinite allergique [58]. De plus, les basophiles humains expriment peu ou pas les récepteurs à la TSLP, même lorsqu'ils sont traités par de l'IL-3 pendant 24 heures [58].

3.4. FONCTIONS EFFECTRICES DES MOLECULES SECRETEES PAR LES BASOPHILES

Les basophiles libèrent une grande variété de molécules effectrices, dont des cytokines, des chimiokines, des médiateurs lipidiques, des protéases et de l'histamine, en réponse à des stimulations IgE-dépendantes et IgE-indépendantes. Il est hors de portée de cette revue de décrire les effets biologiques de tous les médiateurs sécrétés par les basophiles

et, nous nous concentrerons sur les effets biologiques de l'IL-4, une cytokine majeure secrétée en grandes quantités par ces cellules.

En effet, les basophiles de souris comme ceux de l'homme produisent rapidement de grandes quantités d'IL-4 en réponse à des stimuli IgE-dépendants ou IgE-indépendants [21 , 59]. L'IL-4 secrétée par les basophiles joue un rôle clé dans diverses réponses immunitaires, en particulier de type 2, en agissant sur différents types cellulaires comme les cellules B, les cellules T, les macrophages, les cellules lymphoïdes innées de type 2 (type 2 innate lymphoid cells ; ILC2), les fibroblastes et les cellules endothéliales [60-63]. En dehors des basophiles, les cellules ILC2 et les lymphocytes Th2 peuvent aussi produire de l'IL-4 [64 , 65].

Les réponses immunitaires de type 2 sont classées en 2 catégories : innées et adaptatives. Les ILC2 sont principalement impliquées dans les réponses innées tandis que les cellules Th2 contribuent principalement aux réponses adaptatives [66]. Lors des réponses innées de type 2, les basophiles de souris peuvent faire augmenter le nombre de cellules ILC2 *via* la production d'IL-4, induisant un renforcement de ces réponses [63]. Par ailleurs, les basophiles infiltrant les ganglions peuvent, par le biais de la synthèse d'IL-4, favoriser la différenciation cellulaire Th2 [67]. Ainsi, l'IL-4 et d'autres cytokines dérivées des basophiles peut contribuer à la fois à l'immunité innée et adaptative de type 2.

3.4.1. Induction du recrutement des éosinophiles

Chez la souris, l'IL-4 dérivée des basophiles est impliquée de manière cruciale dans l'induction de l'inflammation allergique cutanée, pulmonaire ou gastro-intestinale [37]. En effet, l'IL-4 favorise l'infiltration tissulaire par des éosinophiles dans des modèles murins d'inflammation allergique dépendant des basophiles [68]. Ainsi, dans un modèle murin d'allergie cutanée IgE-dépendante, l'IL-4 dérivée des basophiles agit sur les cellules endothéliales vasculaires, ce qui induit une expression accrue de la molécule d'adhésion

VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), augmentant alors la migration transendothéliale des éosinophiles [68]. L'IL-4 dérivée des basophiles favorise également la synthèse de chimiokines dans les tissus inflammatoires, conduisant au recrutement d'éosinophiles dans un modèle murin dépendant des IgE d'allergie cutanée à déclenchement retardé [68]. En effet, l'incubation *in vitro* de fibroblastes dermiques avec des surnageants de culture de basophiles de souris activés conduit à la production de CCL5 et CCL11, de façon dépendante de la présence d'IL-4 et de TNF [68]. De plus, il a été observé dans des modèles murins d'inflammation allergique que l'IL-4 dérivée des basophiles activent les ILC2 résidant dans les tissus, ce qui augmente la migration des éosinophiles [60, 62]. De même, dans un modèle d'asthme de souris induit par la papaine, des basophiles activés recrutés dans le poumon libèrent de l'IL-4 et activent les ILC2 en augmentant leur sécrétion d'IL-5 et de CCL11, entraînant aussi une augmentation de l'infiltration par des éosinophiles [69]. Enfin, dans un modèle de dermatite atopique utilisant des souris transgéniques pour l'IL-33 spécifiquement exprimée dans les kératinocytes, il a été montré que l'inflammation cutanée dépend à la fois des basophiles et des ILC2, et que la déplétion des basophiles réduit la production d'IL-5 et de CCL5 par les ILC2s [70]. L'ensemble de ces résultats indique que l'IL-4 sécrétée par les basophiles favorise la transmigration et la chimiotaxie des éosinophiles vers les tissus chez la souris. L'existence d'un phénomène similaire chez l'homme n'est pas encore formellement démontrée, même si il est clair que dans notre espèce le basophile est aussi une source majeure d'IL-4.

3.4.2. Induction de la différenciation des cellules Th2

Des études menées chez la souris ont montré que les basophiles sont recrutés de manière transitoire vers le ganglion lymphatique drainant et contribuent à la différenciation des cellules Th2 dans des modèles d'inflammation allergique. Dans ces études, il a été

démontré que les basophiles expriment le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II) à leur membrane cellulaire et présente l'antigène aux cellules T naïves, induisant ainsi leur différenciation en cellules Th2 de concert avec l'IL-4 qu'ils secrètent (revu dans [71]). Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé la capacité de présentation de l'antigène des basophiles et ont plutôt désigné les cellules dendritiques comme principal contributeur à la différenciation des cellules Th2 (revu dans [71]). En réalité, il a été montré récemment par Miyake *et al* que si les basophiles n'expriment pas constitutivement le CMH-II, ils peuvent acquérir des complexes peptide-CMH-II à partir de cellules dendritiques par un processus dénommé « trogocytose », consistant en un échange de molécules membranaires entre les deux cellules en contact [72]. Ces basophiles peuvent alors présenter l'antigène aux cellules T naïves et favoriser la différenciation des cellules Th2 en coopération avec l'IL-4 qu'ils secrètent [72]. Là encore, la réalité de ce phénomène reste à démontrer pour le basophile humain, qui exprime très peu les molécules du CMH-II, même après stimulation [73].

3.4.3. Augmentation des réponses immunitaires humorales

Outre son impact sur les réponses cellulaires, en particulier sur les lymphocytes T, l'IL-4 dérivée des basophiles amplifie les réponses immunitaires humorales. Ainsi, une étude menée par Denzel *et al* chez la souris a montré que la déplétion des basophiles avant re-stimulation par l'antigène réduit considérablement le taux plasmatique d'IgG1 et d'IgG2a spécifiques de cet antigène [74]. Il est à noter que les basophiles de souris activés induisent la production d'IL-4, d'IL-6 et d'IL-13 par les cellules T, conduisant à l'augmentation de la prolifération des cellules B [74]. Par ailleurs, Shan *et al* ont montré que les basophiles de souris activées par les IgD accroissent la génération de cellules T folliculaires auxiliaires de type 2 (Tfh2) par le biais de la production de cytokines, et en particulier d'IL-4 [10]. Ces cellules Tfh2 accroissent les réponses IgG1 et IgE aux antigènes [10]. De plus, les basophiles

murins activés induisent directement la prolifération des cellules B mémoires et des plasmocytes, principalement à travers leur production d'IL-4 et d'IL-6 [74]. Ceci a été confirmé chez l'homme par l'étude de Dijkstra *et al* ont qui a montré que les basophiles humains accroissent la différenciation des plasmocytes producteurs d'IgG, là aussi selon un mécanisme dépendant de l'IL-4 [75].

4. BASOPHILIE ET HYPERBASOPHILIE

L'(hyper)basophilie est définie comme l'augmentation du nombre de polynucléaires basophiles circulants au-delà des valeurs dites normales. Ainsi on parle de basophilie si les basophiles sanguins sont $> 0,1$ Giga/L de sang et d'hyperbasophilie si les basophiles circulants sont $> 1,0$ Giga/L. Le décompte des basophiles par certains automates peut parfois être faussé et une fausse augmentation des basophiles peut être observée en présence de cellules lymphomateuses, de blastes, de lymphocytes activés, de plasmocytes, de neutrophiles ou monocytes géants des myélodysplasies, ou si le sang a été conservé plus de 24 heures. Ainsi, toute basophilie fournie par un automate doit être vérifiée par décompte manuel sur frottis sanguin coloré au May-Grunwald Giemsa.

Les causes les plus courantes de vraie basophilie, généralement modérée, sont réactionnelles. Citons les réactions allergiques, l'inflammation chronique liée aux infections, les maladies inflammatoires de l'intestin et certaines maladies auto-immunes. Néanmoins, il est ici hors de propos de présenter en détail toutes les causes de basophilie réactionnelle, qui sont résumées dans le Tableau 1, et nous ne développerons que les hyperbasophilies rencontrées au cours des hémopathies malignes. En effet, une élévation parfois très importante des basophiles peut se retrouver au cours d'une hémopathie maligne comme la leucémie myéloïde chronique (LMC), la polyglobulie vraie (PV), la myélofibrose primitive (MFP), la thrombocytémie essentielle (TE) ou la leucémie aiguë myéloïde (LAM). Par ailleurs, il existe

d'exceptionnelles leucémies à basophiles caractérisées par la prolifération incontrôlée de cellules de la lignée basophile, parfois extrêmement immatures et difficiles à reconnaître par les techniques de cytologie classiques. Enfin, un algorithme diagnostique des (hyper)basophilies est proposée dans la Figure 4.

4.1. BASOPHILES ET LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Une basophilie persistante confirmée sur frottis sanguin sans indication de contexte réactionnel conduit à la prescription d'examens à la recherche d'une leucémie myéloïde chronique (LMC). La LMC est un syndrome myéloprolifératif qui représente environ 15% des nouveaux cas de leucémie chez l'adulte et qui est associée à la présence du gène de fusion *BCR-ABL1* résultant d'une translocation réciproque t (9;22) ou chromosome Philadelphie [76]. Ce dernier peut être révélé par l'étude du caryotype, tandis que le gène de fusion est recherché par *Fluorescence in situ hybridization* (FISH) et que le transcrit de fusion est mis en évidence par RT-PCR [76]. L'évolution de la LMC peut être divisée en trois phases : phase chronique, phase accélérée et phase de transformation aiguë ou acutisation [77]. Jusqu'à la fin du 20e siècle, les traitements utilisés étaient peu efficaces et la maladie évoluait rapidement vers la phase d'accélération puis d'acutisation, conduisant à la mort en quelques années. Ces dernières décennies, le développement de traitements ciblés à base d'inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) comme l'imatinib a radicalement changé le pronostic de la LMC qui est devenue une maladie chronique avec un taux de survie à 10 ans de 80 à 90% [78].

La majorité des patients sont diagnostiqués pendant la phase chronique, soit fortuitement lors d'une prise de sang pour un bilan de routine, soit du fait de la présence de symptômes tels que fatigue, perte de poids ou splénomégalie. D'autres symptômes (thrombose, arthrite goutteuse et syndrome de leucostase) sont rares lors de la présentation [79]. A côté de l'hyperleucocytose classiquement retrouvée et atteignant essentiellement la

lignée granulocytaire neutrophile, avec augmentation du nombre de cellules neutrophiles matures et immatures (myélémie), la basophilie est l'anomalie sanguine la plus courante retrouvée sur la numération-formule sanguine (NFS) dans la LMC [23]. Cette basophilie peut parfois être isolée et rester la seule manifestation biologique objectivée pendant plusieurs mois ou même dans de rares cas, plusieurs années [80]. Le degré de basophilie au cours de la LMC est variable mais une valeur supérieure à 1,0 Giga /L est très fréquemment observée [81]. Il a été clairement démontré que ces basophiles font parti du clone leucémique [82]. En phase chronique, la NFS peut montrer fréquemment d'autres anomalies comme une éosinophilie et/ou une thrombocytose, tandis que l'anémie est rare [83].

Le pourcentage de basophiles dans le sang périphérique et dans la moelle osseuse est un facteur pronostique important de la LMC. Ainsi, une première étude de Kantarjian *et al* a montré que les patients présentant un nombre élevé de basophiles circulants ont des taux de survie inférieurs [84]. Depuis cette étude, d'autres auteurs ont confirmé qu'une augmentation du nombre de basophiles sanguins est un indicateur de la gravité de la maladie (revue dans [83]). De ce fait, le nombre de basophiles a été inclus dans plusieurs scores pronostics, tels que les scores de Sokal, Hasford et EUTOS (revue dans ([83])). Enfin, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et le European Leukemia Net (ELN) ont défini un pourcentage de basophiles supérieur à 20% comme critère de phase accélérée de la LMC [85].

4.1.1. Utilisation des marqueurs des polynucléaires basophiles dans la leucémie myéloïde chronique

Comme mentionné précédemment, les basophiles peuvent être assez immatures et parfois hypogranulés chez les patients avec LMC, particulièrement au cours de l'acutisation. Ils sont donc parfois difficiles à reconnaître et à dénombrer en microscopie conventionnelle, comme le montre la Figure 5. Par conséquent, des marqueurs des basophiles ont été

développés et utilisés chez les patients atteints de LMC. Ceux-ci incluent des marqueurs biochimiques sériques, comme l'histamine ou la tryptase, et des antigènes de surface détectables par cytométrie en flux.

L'antigène de surface cellulaire le plus spécifique des basophiles normaux et de ceux rencontrés dans la LMC est l'ectonucléotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 3 (ENPP3) également connu sous le nom de CD203c (revu dans [24]). Cet antigène est exprimé sur les basophiles matures ainsi que sur les progéniteurs basophiles à différents stades de maturation [86]. Ainsi, le CD203c est un marqueur utile pour quantifier le compartiment total des basophiles (immatures et matures) dans le sang et la moelle osseuse chez les individus sains et chez les patients avec LMC [24].

Par ailleurs, l'histamine est spécifiquement exprimée dans les basophiles à tous les stades de développement, mais pas par les autres leucocytes [87]. De ce fait, le niveau total d'histamine leucocytaire sanguin, mesuré dans des échantillons de sang total après lyse cellulaire, est un excellent biomarqueur reflétant le nombre de cellules de la lignée basophile chez les sujets sains et chez les patients atteints de LMC [88]. Chez ces derniers, les taux d'histamine totale sont fortement augmentés au diagnostic par rapport aux sujets sains et corrélaient avec le nombre de basophiles [88]. Lors d'un traitement efficace avec un ITK comme l'imatinib, la concentration d'histamine dans les cellules sanguine diminue et revient à une valeur normale chez les patients qui sont mis en réponse cytogénétique complète [88]. En revanche, des taux d'histamine élevés (> 100 ng/mL) 3 ou 6 mois après le début du traitement par l'imatinib sont associés à l'absence de réponse cytogénétique optimale et à une probabilité réduite de survie [88].

La tryptase est une enzyme protéolytique qui est principalement exprimée et libérée par les mastocytes tissulaires. Cependant, les basophiles immatures de la LMC expriment et libèrent également de la tryptase [89]. Ainsi, les taux de tryptase sérique sont accrus chez les

patients atteints de LMC lorsque le nombre de basophiles immatures est élevé [89]. De ce fait, les taux de tryptase au moment du diagnostic sont plus élevés chez les patients en phase accélérée ou en acutisation que chez ceux en phase chronique [89]. De plus, le risque de progression est plus élevé chez les patients avec une tryptase élevée (> 15 ng/mL) que chez ceux qui ont une tryptase normale [89]. Enfin, quand on remplace le nombre de basophiles par le taux de tryptase dans le score EUTOS, la valeur pronostique de celui-ci s'améliore significativement [89]. Ceci s'explique par le fait que les basophiles très immatures hypogranulés, libérant de la tryptase, sont difficilement quantifiables par la microscopie conventionnelle. Enfin, la tryptase peut être mesurée pendant le suivi des patients traités et sert de marqueur fiable d'une réponse aux ITK ciblant BCR-ABL1 [89]. Chez de nombreux patients avec LMC, les taux sériques de tryptase diminuent en dessous du seuil de détection pendant le traitement [89]. Cependant, le taux de tryptase n'est pas couramment utilisé comme marqueur de suivi de la maladie résiduelle, car la quantification de l'ARNm de *BCR-ABL1* est une approche plus sensible.

Ainsi, bien qu'un certain nombre de marqueurs basophiles utiles soient disponibles, ces paramètres ne sont pas réellement utilisés dans la pratique quotidienne. Ceci est vrai non seulement pour les marqueurs biochimiques (comme la tryptase) et les marqueurs de cytométrie en flux (CD203c) mais aussi pour les paramètres immunohistochimiques. A cet égard, il convient de noter que les basophiles ne sont généralement pas détectables par les colorations cytochimiques, car les granulations basophiles sont perdues lors de la fixation. Cependant, un certain nombre de marqueurs peuvent être utilisés en immunohistochimie sur des biopsies médullaires paraffinées, comme l'antigène 2D7 et l'antigène BB1 [90]. Il a ainsi été montré que les basophiles de la LMC peuvent être détectés et dénombrés par marquage 2D7 ou BB1 et que le nombre de cellules 2D7+ et BB1+ est corrélé avec la phase de la LMC [91, 92]. Cependant, les anticorps dirigés contre 2D7 et BB1 pourraient également marquer

les éosinophiles médullaires au cours de la LMC [91 , 92]. Les principaux marqueurs des basophiles pouvant être utilisés au cours de la LMC sont présentés dans le Tableau 2.

4.1.2. Rôle des polynucléaires basophiles et de leurs médiateurs dans la physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique

Pendant longtemps les basophiles ont été considérés comme des cellules témoins mais pas comme des acteurs de la progression de la maladie. Plus récemment, cependant, les basophiles et leurs médiateurs ont été impliqués en tant que facteurs causaux dans l'évolution de la maladie, et ce à au moins deux niveaux : 1) par le biais de la sécrétion de médiateurs pro-angiogéniques et fibrogéniques et 2) par une possible capacité des basophiles et de leurs médiateurs à moduler les interactions entre les cellules souches leucémiques (CSL) et la niche hématopoïétique.

Le taux d'un certain nombre de cytokines pro-angiogéniques est augmenté au cours de la LMC, comme par exemple celui du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), du facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF), de l'angiopoïétine-1 (Ang-1) et des métalloprotéases matricielles (MMP) [93]. De plus, le facteur de croissance hépatocytaire (Hepatocyte growth factor ; HGF) est exprimé par les cellules néoplasiques [94]. Il a d'ailleurs été montré que les patients atteints de LMC présentent des taux sanguins et médullaires élevés d'HGF et que cette expression d'HGF dans la moelle osseuse est corrélée avec la densité de microvaisseaux dans les biopsies médullaires [95]. En outre, l'augmentation des taux circulants d'HGF est corrélée avec le pronostic de la LMC [94]. Fait intéressant, des études ont montré que l'HGF est spécifiquement synthétisé par les basophiles de la LMC et que cette cytokine favorise la migration et la croissance de cellules endothéliales *via* un récepteur spécifique [94]. Néanmoins les basophiles sont également connus pour synthétiser et sécréter d'autres cytokines angiogéniques et fibrogéniques, comme le VEGF-A,

le VEGF-B et l'Ang-1 [93]. De plus, les basophiles immatures de la LMC produisent et libèrent de la tryptase, un puissant mitogène pour les fibroblastes et les cellules endothéliales [96]. Enfin, l'histamine peut réguler plusieurs fonctions des cellules endothéliales, dont l'angiogénèse [97]. Toutes ces données suggèrent un rôle actif des basophiles (et de leurs produits) dans la progression de la LMC [24].

Jusqu'à présent, on connaissait assez mal la régulation de la synthèse de cytokines angiogéniques et fibrogéniques dans les cellules de la LMC, dont les basophiles. Un certain nombre d'études ont montré que la protéine BCR-ABL1 est elle-même impliquée dans la production de VEGF dans les cellules leucémiques [98]. De plus, la protéine de fusion BCR-ABL1 a été impliquée dans la production d'histidine décarboxylase (HDC) et donc dans la synthèse d'histamine dans la LMC [99]. Cependant, toutes les cytokines angiogéniques et fibrogéniques ne sont pas produites selon un mécanisme BCR-ABL1-dépendant. Ainsi, par exemple, l'HGF est produite par les basophiles de LMC indépendamment de BCR-ABL1, et selon un mécanisme encore inconnu [94].

Les CSL de la LMC sont caractérisées par leur capacité d'auto-renouvellement et leur aptitude à propager la maladie de façon illimitée. Il est connu que les CSL sont moins capables de se loger dans les niches hématopoïétiques médullaires que leur contrepartie normale, probablement en raison de modifications de leur interaction avec des cytokines chimiotactiques, telles que le stromal derived factor-1 (SDF-1) [100]. De ce fait, les CSL sont présentes dans le sang en nombre élevé, ce qui entraîne leur propagation extramédullaire. Une molécule importante dans ce phénomène pourrait être la dipeptidyl-peptidase IV (DPPIV) ou CD26, une enzyme de surface connue comme pouvant cliver le SDF-1 en fragments inactifs [101]. Or dans la LMC, les CSL elles-mêmes expriment le CD26, à l'inverse des autres types de cellules médullaires normales ou néoplasiques [102]. Fait intéressant, les basophiles normaux et leucémiques expriment également des quantités substantielles de CD26 à leur

surface, suggérant que ces cellules sont impliquées dans la dégradation du SDF-1 et dans le défaut migratoire des CSL vis-à-vis de cette chimiokine [6].

Les basophiles pourraient aussi moduler les interactions CSL-niche hématopoïétique par d'autres mécanismes. Tout d'abord, comme déjà mentionné, les basophiles sont une source de facteurs angiogéniques et pourraient ainsi contribuer à l'expansion de la niche par augmentation de l'angiogenèse [94, 103]. De plus, les basophiles sécrètent de nombreuses substances augmentant la perméabilité vasculaire, dont le VEGF, l'HGF et l'histamine [103, 104]. Ces molécules pourraient alors faciliter la redistribution des CSL de la moelle osseuse vers la circulation sanguine et du sang vers les organes extramédullaires. Il est également à noter que l'histamine dérivée des basophiles augmente l'expression de la sélectine sur les cellules endothéliales, ce qui peut également contribuer à la migration tissulaire des cellules souches et des progéniteurs leucémiques. Enfin, les basophiles peuvent produire et libérer des régulateurs de croissance qui agissent directement sur les cellules souches et les progéniteurs néoplasiques. Il a par exemple été décrit que les CSL expriment c-MET, le récepteur de l'HGF et que l'HGF dérivé des basophiles agit comme régulateur de croissance autocrine de ces CSL [94, 105]. Le rôle potentiel des différents médiateurs des basophiles dans la physiopathologie de la LMC est présenté dans le Tableau 3.

4.2. LES POLYNUCLEAIRES BASOPHILES DANS LES AUTRES HEMOPATHIES MALIGNES

Une basophilie persistante confirmée sur frottis sanguin, en dehors d'un contexte réactionnel ou d'une LMC doit faire rechercher une autre hémopathie maligne *BCR-ABL1*-négative et particulièrement un syndrome myéloprolifératif comme la myélofibrose primitive (MFP), la polyglobulie vraie (PV) ou la thrombocythémie essentielle (TE). Dans la MFP, le nombre de basophiles est plus élevé chez les patients que chez les témoins sains avec 50% des

patients atteints de MFP présentant une basophilie $> 0,1$ Giga/L [106]. De plus, le nombre absolu de basophiles semble être corrélé à la gravité de la maladie et au système international de score pronostique dynamique (DIPSS) [107 , 108]. Ainsi, l'augmentation est légère pour un score DIPSS faible à intermédiaire-2, avec une valeur inférieure à 1,0 Giga/L dans tous les cas, tandis que l'augmentation peut être beaucoup plus marquée pour les scores DIPSS plus péjoratifs, avec des valeurs dépassant parfois 10 Giga/L [107 , 108]. Les basophiles peuvent être aussi modérément augmentés au cours de la PV et de la TE [109].

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont un groupe hétérogène de néoplasies myéloïdes caractérisés par des cytopénies inexplicables persistantes associées à une dysplasie d'une ou plusieurs lignées myéloïdes. Une étude de Matsushima *et al* a examiné la présence et la signification pronostique des basophiles chez 288 patients atteints de SMD *de novo* [110]. Dans cette étude, environ 15% des patients atteints de SMD présentaient une basophilie médullaire et parmi eux, 42% avaient un nombre de basophiles circulants supérieur à 0,1 Giga/L (mais inférieur à 1,0 Giga/L dans tous les cas) [110]. Fait intéressant, l'augmentation des basophiles a été montrée comme associée à une survie globale réduite [110]. Un nombre élevé de basophiles sanguins est souvent observé chez les patients atteints de SMD avec anomalies chromosomiques spécifiques, telles que l'isochromosome 17q (i(17q)) [111], la translocation 6;9 (t(6; 9) (q23; q34.3)), ou en cas de caryotype complexe [112]. Il est à noter qu'un i(17q) est également observé dans la phase accélérée de la LMC et chez certains patients avec MFP et basophilie [113], tandis que la t(6;9) (q23; q34.3) est une anomalie cytogénétique qui définit un type spécifique de LAM [114]. Un nombre de cellules blastiques $\geq 20\%$, (myéloblastes + blastes métachromatiques) en association avec une basophilie dans le sang ou la moelle osseuse peut se rencontrer dans la phase d'acutisation de la LMC, dans des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ou au cours des leucémies aiguës à basophiles [23]. Les LAM accompagnée d'une basophilie peuvent présenter diverses anomalies génétiques. La

plus courante est la translocation 6;9 (t(6;9) (p23; q34)) [114], mais d'autres translocations comme la t(8;21) (q22; q22) ont également été rapportées dans la littérature [115].

Les vraies leucémies à basophiles sont des hémopathies myéloïdes extrêmement rares qui sont restées mal caractérisées pendant de nombreuses années. Récemment, un groupe international d'experts a proposé de nouveaux critères du diagnostic et une nouvelle classification des leucémies à basophiles (Tableau 4) [23]. Ce groupe de travail a distingué d'une part les leucémies chroniques à basophiles (LCB) et d'autre part les leucémies aiguës à basophiles (LAB) [23]. La LCB est caractérisé par une hyperbasophilie avec un pourcentage de basophiles $\geq 40\%$ dans la moelle osseuse ou le sang périphérique, ces basophiles appartenant au clone malin [23]. Néanmoins l'ensemble des myéloblastes et des blastes métachromatiques représentent moins de 20% des cellules médullaires. Ces LCB peuvent être primaires ou secondaires à une hémopathie myéloïde sous-jacente [23]. Il n'y a pas d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes identifiées dans les LCB à ce jour. La cause prédominante des formes secondaires de LCB est la LMC, mais d'autres néoplasies myéloïdes ont également été rapportées comme pouvant donner une LCB [23]. Dans ces pathologies, il existe parfois des symptômes liés à l'augmentation importante de l'histamine, tels que des ulcères gastro-duodénaux, des éruptions cutanées, ou de la diarrhée [23].

Enfin, la LAB se définit par la présence de $\geq 20\%$ myéloblastes + blastes métachromatiques dans la moelle osseuse et d'au moins 40 % basophiles parmi les des cellules nucléées du sang ou de la moelle [23]. Elle peut être primaire ou secondaire à une hémopathie myéloïde sous-jacente, en particulier une LMC ou une LAM accompagnée de basophilie [23].

6. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le polynucléaire basophile est une cellule circulante rare d'origine myéloïde, dont le rôle en physiologie et en pathologie a longtemps été négligé. Or, ces dernières années, de nouvelles données ont été obtenues sur l'implication des basophiles dans le réseau complexe

du système immunitaire. Ces données ont permis d'envisager qu'au-delà de son rôle comme effecteur des réactions allergiques et inflammatoires, le basophile puisse en réalité être un modulateur puissant des réponses immunitaires de type 2, tant au niveau inné qu'adaptatif. En effet, le basophile pourrait en premier lieu interagir directement avec les autres cellules impliquées dans la déviation allergique de l'immunité, par sa capacité à présenter l'antigène dans certaines conditions. Surtout, le basophile est une source majeure d'Interleukine-4, une cytokine jouant un rôle fondamental à tous les stades de la réponse immune de type 2, en exacerbant là encore la déviation vers l'allergie de ces réponses. De ce fait, le basophile et ses médiateurs pourraient constituer des cibles thérapeutiques intéressantes pour tenter de limiter ou même d'empêcher le développement de réponses immunes biaisées.

A côté de ce rôle important dans le contrôle de l'immunité de type 2, le polynucléaire basophile semble être aussi impliqué dans la physiopathologie de certaines hémopathies malignes, et plus particulièrement dans celle de la LMC. En effet, si jusqu'à récemment les basophiles ont été considérés comme des cellules témoins pronostiques mais pas comme acteurs de la progression de la maladie, plus récemment ces cellules et leurs médiateurs ont été impliqués en tant qu'acteurs de la progression du clone malin. En fait, les basophiles produisent et sécrètent un nombre de molécules angiogéniques, fibrogéniques, et de cytokines actives sur les cellules souches leucémiques. De plus, les basophiles expriment et libèrent des molécules vasoactives, des peptides et des cytokines impliqués dans la régulation de redistribution, de l'adressage et de l'invasion des cellules souches leucémiques dans divers organes extramédullaires. Enfin, le processus de mobilisation des CSL pourrait être facilité par la dipeptidyl peptidase IV (CD26), une enzyme présente sur le basophile et dégradant SDF-1. Compte tenu de ces données, les basophiles peuvent maintenant être considérés comme des acteurs potentiels de la progression de la LMC et pourraient constituer une cible thérapeutique intéressante dans les formes évolutives de la maladie.

Légendes des Figures :***Legends to the Figures :***

Figure 1 : Aspect cytologique du polynucléaire basophile humain normal dans la circulation sanguine, comme observé sur un frottis coloré par le May-Grünwald Giemsa. Microscope photonique avec un grossissement final x1000.

Cytological appearance of a normal human polynuclear basophils in the bloodstream, as seen on a blood smear stained with May-Grünwald Giemsa. Observation carried out under light microscopy with a final magnification x1000.

Figure 2 : Processus de différenciation du polynucléaire basophile humain normal. Comme les autres granulocytes circulants, le polynucléaire basophile dérive des cellules souches hématopoïétiques multipotentes localisées dans la moelle osseuse. Sous l'influence de différents facteurs de croissance, celles-ci se différencient en progéniteurs engagés qui termineront leur différenciation en polynucléaires basophiles *in situ*. Le principal facteur de croissance et de différenciation des polynucléaires basophiles est l'Interleukine-3 (IL-3), mais d'autres cytokines peuvent aussi influencer ce processus. Après cette étape de maturation, durant laquelle les cellules vont acquérir l'expression d'un certain nombre de marqueurs non spécifiques, comme le CD33, un antigène exprimé par toutes les cellules granulocytaires, et spécifiques, comme par exemple le récepteur de haute affinité des IgE (FcεRI) ou l'antigène Bsp-1, les basophiles matures quittent la moelle osseuse et gagnent la circulation sanguine. Dans certaines circonstances (inflammation ou infection parasitaire par exemple), le polynucléaire basophile est attiré dans les tissus où il va exercer ses fonctions. Par ailleurs, le polynucléaire basophile peut, chez certains sujets et en particulier ceux atteints de pathologie

allergique, exprimer en faibles quantités des marqueurs normalement restreints aux mastocytes, comme le récepteur KIT (CD117), la tryptase et la carboxypeptidase (CPA).

Differentiation process of normal human basophils. Like other circulating granulocytes, the basophil derives from multipotent hematopoietic stem cells located in the bone marrow. Under the influence of different growth factors, these stem cells differentiate into committed progenitors which complete their differentiation into basophils in situ. The main growth and differentiation factor of the basophils is Interleukin-3 (IL-3), but other cytokines can also influence this process. After this maturation step, during which the cells acquire the expression of a certain number of non-specific markers, such as CD33, an antigen expressed on all the differentiated granulocytes, and specific, such as for instance the high affinity receptor for IgE (FcεRI) or the Bsp-1 antigen, mature basophils leave the bone marrow and enter the bloodstream. In certain circumstances (inflammation or parasitic infection for example), the basophil is attracted into the tissues where it fulfills its functions. Furthermore, the basophils may, in certain subjects and in particular those suffering from allergic disease, express in small quantities some markers normally restricted to mast cells, such as the KIT receptor (CD117), tryptase and carboxypeptidase (CPA).

Figure 3 : Conséquences de l'activation du polynucléaires basophiles par le récepteur de haute affinité des IgE (FcεRI). Le basophile exprime de nombreux FcεRI à sa surface. Ceux-ci portent des IgE spécifiques de certains antigènes ou allergènes. En présence de l'allergène correspondant aux IgE spécifiques, les FcεRI sont agrégés, conduisant quasi-immédiatement, après une cascade de signalisation, à la dégranulation avec libération d'histamine et de protéases. Quelques minutes plus tard, le métabolisme des lipides membranaires conduit à la synthèse et à la libération de dérivés lipidiques comme le platelet activating factor (PAF), des leucotriènes (LTB4 et LTC4) et de la prostaglandine (PGD2 et PGE2). L'activation des FcεRI

conduit aussi, de façon plus retardée, à la transcription en ARN messagers de multiples gènes codant pour des cytokines, dont celui de l'Interleukine-4 (IL-4), pour différentes chimiokines, et pour différents facteurs angiogéniques comme le VEGF (Vascular endothelial growth factor) et l'angiopoïétine-1 (Ang-1). Par ailleurs, la stimulation des FcεRI est suivie quasi-immédiatement d'une augmentation très importante de l'expression membranaire de deux marqueurs d'activation, le CD63 et le CD203c, dont l'accroissement peut être objectivée par cytométrie en flux.

Consequences of the activation of the high affinity receptor for IgE (FcεRI) on basophils. The basophil expresses many FcεRI on its surface. These receptors carry specific IgE for certain antigens or allergens. In the presence of the allergen corresponding to the specific IgEs, the FcεRI are aggregated, leading almost immediately, after a signaling cascade, to degranulation with the release of histamine and proteases. A few minutes later, the metabolism of membrane lipids leads to the synthesis and release of lipid derivatives such as the platelet activating factor (PAF), leukotrienes derivatives (LTB4 and LTC4) and prostaglandin derivatives (PGD2 and PGE2). Activation of the FcεRI also leads, in a more delayed manner, to the transcription into messenger RNAs of multiple genes encoding for cytokines, including that of Interleukin-4 (IL-4), for different chemokines, and for different angiogenic factors such as VEGF (Vascular endothelial growth factor) and angiopoietin-1 (Ang-1). Furthermore, stimulation of FcεRI is followed almost immediately by a very significant increase in the membrane expression of two activation markers, CD63 and CD203c, which can be measured by flow cytometry.

Figure 4 : Arbre diagnostique d'une (hyper)basophilie. Pour rappel, l'(hyper)basophilie est définie comme l'augmentation du nombre de polynucléaires basophiles circulants au-delà des valeurs dites normales. Ainsi on parle de basophilie si les basophiles sanguins sont $> 0,1$

Giga/L de sang et d'hyperbasophilie si les basophiles circulants sont $> 1,0$ Giga/L. Le décompte des basophiles par certains automates peut parfois être faussé et une fausse augmentation des basophiles peut être observée en présence de cellules lymphomateuses, de blastes, de lymphocytes activés, de plasmocytes, de neutrophiles ou monocytes géants des myélodysplasies, ou si le sang a été conservé plus de 24 heures. Ainsi, toute basophilie obtenue par un automate doit être vérifiée par décompte manuelle sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa. Après avoir vérifié sur frottis que l'(hyper)basophilie est réelle, l'orientation se fera en fonction du nombre de basophiles circulants (basophilie ou hyperbasophilie) et du contexte clinico-biologique. Si la basophilie est modérée, et le contexte évocateur d'une basophilie réactionnelle, on recherchera en premier lieu l'existence d'un terrain allergique ou d'autres causes de basophilie non néoplasiques. Si le tableau clinico-biologique est évocateur d'une hémopathie myéloïde et en particulier d'une LMC (hyperbasophilie, hyperleucocytose avec myélémie) on recherchera, le transcrit de fusion *BCR-ABL1*. Si celui-ci est présent, le diagnostic de LMC sera établi. Si il est absent, on recherchera la présence d'autres anomalies moléculaires évocatrices d'un syndrome myéloprolifératif (*MPN/BCR-ABL1* négatif (Myélofibrose primitive, polyglobulie vraie ou thrombocytémie essentielle) tels que la mutation *JAK2 V617F* ou des mutations de la Calréticuline. En l'absence de ces anomalies et en fonction du contexte on pourra évoquer un syndrome myélodysplasique ou une leucémie aiguë myéloïde avec basophilie (MDS-baso ou LAM-baso), voire une leucémie à basophiles, sous forme chronique (LCB) ou aiguë (LAB). Si aucune des explorations ne se révèlent positives, en l'absence de contexte néoplasique ou réactionnel, et qu'il n'y a aucune autre pathologie sous-jacente type tumeur solide, alors le diagnostic final sera celui de basophilie idiopathique.

Diagnostic algorithm of (hyper) basophilia. As a reminder, (hyper)basophilia is defined as an increase in the number of circulating basophils above normal values. Basophilia is defined

when basophils are > 0.1 Giga/L in the bloodstream and hyperbasophilia when the circulating basophils are > 1.0 Gig /L. The basophils count performed by certain devices can sometimes be falsely increased in the presence of lymphoma cells, blasts, activated lymphocytes, plasma cells, neutrophils or giant monocytes in myelodysplasia, or if the blood has been conserved for more than 24 hours. Thus, any basophilia obtained by an automatic device must be verified by manual counting on blood smears stained with May-Grünwald Giemsa. After checking on blood smear that the (hyper)basophilia is real, the orientation will be based on the number of circulating basophils (basophilia or hyperbasophilia) and the clinical and biological context. If the basophilia is mild, and the context suggestive of a reactive basophilia, one will look first for the existence of an allergic background or other causes of non-neoplastic basophilia. If the clinico-biological picture is suggestive of a myeloid neoplasm, and particularly of a CML (hyperbasophilia, hyperleukocytosis with myeloma), the search for the BCR-ABL1 fusion transcript will be performed. If present, the diagnosis of CML is established. If absent, one will search for the presence of other molecular abnormalities suggestive of a BCR-ABL1-negative myeloproliferative syndrome (MPN) (primary myelofibrosis, polycythemia vera or essential thrombocythemia) such as the JAK2 V617F mutation or mutations in the Calreticulin gene. In the absence of these abnormalities and depending on the context, the diagnosis could be a myelodysplastic syndrome or an acute myeloid leukemia with basophilia (MDS-baso or AML-baso), or even a basophilic leukemia, in its chronic or acute form. If none of the tests are positive, in the absence of a neoplastic or reactional context, and if there is no other underlying pathology such as solid tumor, then the final diagnosis will be idiopathic basophilia.

Figure 5 : Aspect cytologique des basophiles matures et immatures rencontrés dans le sang périphérique de patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC). (A-E) Les cellules de la

lignée basophile ont été examinées sur des frottis sanguins colorés au May-Grünwald Giemsa chez des patients atteints de LMC au moment de la phase d'accélération (A-C) ou de LMC en phase chronique avec une basophilie modérée (D, E). (A) Deux blastes métachromatiques. (B) Deux promyélocytes basophiles. (C) Deux myélocytes basophiles. (D) Deux basophiles légèrement immatures avec des noyaux bi-lobés et (E) deux basophiles complètement matures avec des noyaux segmentés. Observation effectuée en microscopie photonique avec un grossissement final $\times 1000$.

Cytological aspect of mature and immature basophils found in the peripheral blood of patients with chronic myelogenous leukemia (CML). (A-E) Basophil lineage cells were examined on blood smears stained with May-Grünwald Giemsa in patients with CML during the acceleration phase (A-C) or CML in the chronic phase with moderate basophilia (D, E). (A) Two metachromatic blasts. (B) Two basophilic promyelocytes. (C) Two basophilic myelocytes. (D) Two slightly immature basophils with bi-lobed nuclei and (E) two fully mature basophils with segmented nuclei. Observation carried out under light microscopy with a final magnification $\times 1000$.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

REFERENCES

1. Ferial J, Depasse F, Geneviève F. How I investigate basophilia in daily practice. *International journal of laboratory hematology*. 2020;42(3):237-45. Epub 2019/12/17.
2. Bodger MP, Newton LA. The purification of human basophils: their immunophenotype and cytochemistry. *British journal of haematology*. 1987;67(3):281-4. Epub 1987/11/01.
3. Rothenberg ME, Caulfield JP, Austen KF, Hein A, Edmiston K, Newburger PE, et al. Biochemical and morphological characterization of basophilic leukocytes from two patients with myelogenous leukemia. *J Immunol*. 1987;138(8):2616-25. Epub 1987/04/15.
4. Abraham SN, Arock M. Mast cells and basophils in innate immunity. *Semin Immunol*. 1998;10(5):373-81. Epub 1998/11/04.
5. Marone G, Borriello F, Varricchi G, Genovese A, Granata F. Basophils: historical reflections and perspectives. *Chemical immunology and allergy*. 2014;100:172-92. Epub 2014/06/14.
6. Valent P, Majdic O, Maurer D, Bodger M, Muhm M, Bettelheim P. Further characterization of surface membrane structures expressed on human basophils and mast cells. *International archives of allergy and applied immunology*. 1990;91(2):198-203. Epub 1990/01/01.
7. Komiya A, Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Suzukawa M, Kawakami A, et al. Expression and function of toll-like receptors in human basophils. *International archives of allergy and immunology*. 2006;140 Suppl 1:23-7. Epub 2006/06/15.
8. Zhong Q, Zhan M, Wang L, Chen D, Zhao N, Wang J, et al. Upregulation of the expression of Toll-like receptor 9 in basophils in patients with allergic rhinitis: An enhanced expression by allergens. *Scandinavian journal of immunology*. 2021;93(3):e13003. Epub 2020/11/29.
9. Wang L, Zhan M, Wang J, Chen D, Zhao N, Wang W, et al. Upregulated Expression of Toll-Like Receptor 7 in Peripheral Blood Basophils of Patients With Allergic Rhinitis. *American journal of rhinology & allergy*. 2021:1945892421993034. Epub 2021/02/10.
10. Shan M, Carrillo J, Yeste A, Gutzeit C, Segura-Garzon D, Walland AC, et al. Secreted IgD Amplifies Humoral T Helper 2 Cell Responses by Binding Basophils via Galectin-9 and CD44. *Immunity*. 2018;49(4):709-24 e8. Epub 2018/10/07.
11. Bodger MP, Mounsey GL, Nelson J, Fitzgerald PH. A monoclonal antibody reacting with human basophils. *Blood*. 1987;69(5):1414-8. Epub 1987/05/01.
12. Kabashima K, Nakashima C, Nonomura Y, Otsuka A, Cardamone C, Parente R, et al. Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation. *Immunological reviews*. 2018;282(1):114-20. Epub 2018/02/13.
13. Wedemeyer J, Tsai M, Galli SJ. Roles of mast cells and basophils in innate and acquired immunity. *Current opinion in immunology*. 2000;12(6):624-31. Epub 2000/12/05.
14. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annual review of immunology*. 2011;29:45-69. Epub 2010/12/21.
15. Caughey GH. Mast cell proteases as pharmacological targets. *European journal of pharmacology*. 2016;778:44-55. Epub 2015/05/11.
16. Jogie-Brahim S, Min HK, Fukuoka Y, Xia HZ, Schwartz LB. Expression of alpha-tryptase and beta-tryptase by human basophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;113(6):1086-92. Epub 2004/06/23.
17. Kitamura Y, Kasugai T, Arizono N, Matsuda H. Development of mast cells and basophils: processes and regulation mechanisms. *Am J Med Sci*. 1993;306(3):185-91. Epub 1993/09/01.
18. Obata-Ninomiya K, Domeier PP, Ziegler SF. Basophils and Eosinophils in Nematode Infections. *Frontiers in immunology*. 2020;11:583824. Epub 2020/12/19.
19. Yasuda K, Nakanishi K. Host responses to intestinal nematodes. *International immunology*. 2018;30(3):93-102. Epub 2018/01/19.
20. Schwartz C, Eberle JU, Voehringer D. Basophils in inflammation. *European journal of pharmacology*. 2016;778:90-5. Epub 2015/05/12.
21. Arock M, Merle-Beral H, Dugas B, Ouaz F, Le Goff L, Vouldoukis I, et al. IL-4 release by human leukemic and activated normal basophils. *J Immunol*. 1993;151(3):1441-7. Epub 1993/08/01.

22. Schneider E, Thieblemont N, De Moraes ML, Dy M. Basophils: new players in the cytokine network. *European cytokine network*. 2010;21(3):142-53. Epub 2010/09/15.
23. Valent P, Sotlar K, Blatt K, Hartmann K, Reiter A, Sadovnik I, et al. Proposed diagnostic criteria and classification of basophilic leukemias and related disorders. *Leukemia*. 2017;31(4):788-97. Epub 2017/01/17.
24. Valent P, Horny HP, Arock M. The underestimated role of basophils in Ph(+) chronic myeloid leukaemia. *European journal of clinical investigation*. 2018;48(10):e13000. Epub 2018/07/19.
25. MacGlashan D, Jr. Modulating the Human Basophil Phenotype During Its Development and Maturation: Basophils Derived from In Vitro Cultures of CD34(+) Progenitor Cells. *Methods Mol Biol*. 2020;2163:69-83. Epub 2020/08/09.
26. Arock M, Schneider E, Boissan M, Tricottet V, Dy M. Differentiation of human basophils: an overview of recent advances and pending questions. *Journal of leukocyte biology*. 2002;71(4):557-64. Epub 2002/04/03.
27. Lanotte M, Arock M, Lacaze N, Guy-Grand D. Murine basophil-mast differentiation: toward optimal conditions for selective growth and maturation of basophil-mast or allied cells. *J Cell Physiol*. 1986;129(2):199-206. Epub 1986/11/01.
28. Valent P, Schmidt G, Besemer J, Mayer P, Zenke G, Liehl E, et al. Interleukin-3 is a differentiation factor for human basophils. *Blood*. 1989;73(7):1763-9. Epub 1989/05/15.
29. Pellefigues C, Mehta P, Chappell S, Yumnam B, Old S, Camberis M, et al. Diverse innate stimuli activate basophils through pathways involving Syk and IkappaB kinases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2021;118(12). Epub 2021/03/18.
30. Siracusa MC, Saenz SA, Hill DA, Kim BS, Headley MB, Doering TA, et al. TSLP promotes interleukin-3-independent basophil haematopoiesis and type 2 inflammation. *Nature*. 2011;477(7363):229-33. Epub 2011/08/16.
31. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Recent advancement in the mechanism of basophil activation. *Journal of dermatological science*. 2018;91(1):3-8. Epub 2018/04/01.
32. Sebastian K, Borowski A, Kuepper M, Friedrich K. Signal transduction around thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in atopic asthma. *Cell communication and signaling : CCS*. 2008;6:5. Epub 2008/08/30.
33. Valent P. Cytokines involved in growth and differentiation of human basophils and mast cells. *Experimental dermatology*. 1995;4(4 Pt 2):255-9. Epub 1995/08/01.
34. Ali H. Regulation of human mast cell and basophil function by anaphylatoxins C3a and C5a. *Immunology letters*. 2010;128(1):36-45. Epub 2009/11/10.
35. Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S, Kawano Y, Yamanishi Y. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? *International immunology*. 2018;30(9):391-96. Epub 2018/09/01.
36. Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, Artis D. Basophils and allergic inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2013;132(4):789-801; quiz 788. Epub 2013/10/01.
37. Miyake K, Karasuyama H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2017;66(3):382-91. Epub 2017/05/17.
38. Yamanishi Y, Karasuyama H. Basophil-derived IL-4 plays versatile roles in immunity. *Seminars in immunopathology*. 2016;38(5):615-22. Epub 2016/05/11.
39. Damsgaard TE, Nielsen BW, Henriques U, Hansen B, Herlin T, Schiøtz PO. Histamine releasing cells of the newborn. Mast cells from the umbilical cord matrix and basophils from cord blood. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 1996;7(2):83-90. Epub 1996/05/01.
40. Warner JA, Peters SP, Lichtenstein LM, Hubbard W, Yancey KB, Stevenson HC, et al. Differential release of mediators from human basophils: differences in arachidonic acid metabolism following activation by unrelated stimuli. *Journal of leukocyte biology*. 1989;45(6):558-71. Epub 1989/06/01.
41. Lie WJ, Homburg CH, Kuijpers TW, Knol EF, Mul FP, Roos D, et al. Regulation and kinetics of platelet-activating factor and leukotriene C4 synthesis by activated human basophils. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2003;33(8):1125-34. Epub 2003/08/13.

42. Chhiba KD, Hsu CL, Berdnikovs S, Bryce PJ. Transcriptional Heterogeneity of Mast Cells and Basophils upon Activation. *J Immunol*. 2017;198(12):4868-78. Epub 2017/05/10.
43. Kepley CL, Youssef L, Andrews RP, Wilson BS, Oliver JM. Multiple defects in Fc epsilon RI signaling in Syk-deficient nonreleaser basophils and IL-3-induced recovery of Syk expression and secretion. *J Immunol*. 2000;165(10):5913-20. Epub 2000/11/09.
44. Kumar P, Singh B, Lal R, Rembhotkar GW, Singh AB. Association between reduced levels of total serum IgE and FcepsilonRI expression in non-releaser basophils. *Immunobiology*. 2009;214(5):377-83. Epub 2009/04/14.
45. Chen K, Xu W, Wilson M, He B, Miller NW, Bengten E, et al. Immunoglobulin D enhances immune surveillance by activating antimicrobial, proinflammatory and B cell-stimulating programs in basophils. *Nature immunology*. 2009;10(8):889-98. Epub 2009/06/30.
46. Camussi G, Aglietta M, Coda R, Bussolino F, Piacibello W, Tetta C. Release of platelet-activating factor (PAF) and histamine. II. The cellular origin of human PAF: monocytes, polymorphonuclear neutrophils and basophils. *Immunology*. 1981;42(2):191-9. Epub 1981/02/01.
47. Cassard L, Jonsson F, Arnaud S, Daeron M. Fcgamma receptors inhibit mouse and human basophil activation. *J Immunol*. 2012;189(6):2995-3006. Epub 2012/08/22.
48. Orgel K, Burk C, Smeekens J, Suber J, Hardy L, Guo R, et al. Blocking antibodies induced by peanut oral and sublingual immunotherapy suppress basophil activation and are associated with sustained unresponsiveness. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2019;49(4):461-70. Epub 2018/11/02.
49. Miura K, Saini SS, Gauvreau G, MacGlashan DW, Jr. Differences in functional consequences and signal transduction induced by IL-3, IL-5, and nerve growth factor in human basophils. *J Immunol*. 2001;167(4):2282-91. Epub 2001/08/08.
50. Pecaric-Petkovic T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dahinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood*. 2009;113(7):1526-34. Epub 2008/10/29.
51. Bieneman AP, Chichester KL, Chen YH, Schroeder JT. Toll-like receptor 2 ligands activate human basophils for both IgE-dependent and IgE-independent secretion. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;115(2):295-301. Epub 2005/02/08.
52. Henson PM, Oades ZG. Activation of platelets by platelet-activating factor (PAF) derived from IgE-sensitized basophils. II. The role of serine proteases, cyclic nucleotides, and contractile elements in PAF-induced secretion. *The Journal of experimental medicine*. 1976;143(4):953-68. Epub 1976/04/01.
53. Ohmori K, Luo Y, Jia Y, Nishida J, Wang Z, Bunting KD, et al. IL-3 induces basophil expansion in vivo by directing granulocyte-monocyte progenitors to differentiate into basophil lineage-restricted progenitors in the bone marrow and by increasing the number of basophil/mast cell progenitors in the spleen. *J Immunol*. 2009;182(5):2835-41. Epub 2009/02/24.
54. MacGlashan D, Jr. Expression profiling of human basophils: modulation by cytokines and secretagogues. *PloS one*. 2015;10(5):e0126435. Epub 2015/05/12.
55. Noti M, Wojno ED, Kim BS, Siracusa MC, Giacomini PR, Nair MG, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. *Nature medicine*. 2013;19(8):1005-13. Epub 2013/07/23.
56. Muto T, Fukuoka A, Kabashima K, Ziegler SF, Nakanishi K, Matsushita K, et al. The role of basophils and proallergic cytokines, TSLP and IL-33, in cutaneously sensitized food allergy. *International immunology*. 2014;26(10):539-49. Epub 2014/05/27.
57. Salter BM, Oliveria JP, Nusca G, Smith SG, Watson RM, Comeau M, et al. Thymic stromal lymphopoietin activation of basophils in patients with allergic asthma is IL-3 dependent. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015;136(6):1636-44. Epub 2015/05/13.
58. Salabert-Le Guen N, Hémond C, Delbove A, Poli C, Braudeau C, Fantou A, et al. Thymic stromal lymphopoietin does not activate human basophils. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2018;141(4):1476-79 e6. Epub 2017/12/07.
59. Schneider E, Lemoine FM, Breton-Gorius J, Machavoine F, Arnould A, Cramer EM, et al. IL-3-induced coexpression of histidine decarboxylase, IL-4 and IL-6 mRNA by murine basophil precursors. *Experimental hematology*. 1999;27(6):1010-8. Epub 1999/06/23.
60. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation. *Immunological reviews*. 2017;278(1):162-72. Epub 2017/06/29.

61. Imai Y, Hosotani Y, Ishikawa H, Yasuda K, Nagai M, Jitsukawa O, et al. Expression of IL-33 in ocular surface epithelium induces atopic keratoconjunctivitis with activation of group 2 innate lymphoid cells in mice. *Scientific reports*. 2017;7(1):10053. Epub 2017/09/01.
62. KleinJan A. Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2016;22(1):46-52. Epub 2015/11/18.
63. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015;75(1):14-24. Epub 2015/06/06.
64. Duerr CU, Fritz JH. Isolation of Group 2 Innate Lymphoid Cells from Mouse Lungs. *Methods Mol Biol*. 2017;1656:253-61. Epub 2017/08/16.
65. Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*. 2021;184(6):1469-85. Epub 2021/03/13.
66. Mukai K, Karasuyama H, Kabashima K, Kubo M, Galli SJ. Differences in the Importance of Mast Cells, Basophils, IgE, and IgG versus That of CD4(+) T Cells and ILC2 Cells in Primary and Secondary Immunity to *Strongyloides venezuelensis*. *Infect Immun*. 2017;85(5). Epub 2017/03/08.
67. Kim S, Prout M, Ramshaw H, Lopez AF, LeGros G, Min B. Cutting edge: basophils are transiently recruited into the draining lymph nodes during helminth infection via IL-3, but infection-induced Th2 immunity can develop without basophil lymph node recruitment or IL-3. *J Immunol*. 2010;184(3):1143-7. Epub 2009/12/30.
68. Nakashima C, Otsuka A, Kitoh A, Honda T, Egawa G, Nakajima S, et al. Basophils regulate the recruitment of eosinophils in a murine model of irritant contact dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;134(1):100-7. Epub 2014/04/10.
69. Motomura Y, Morita H, Moro K, Nakae S, Artis D, Endo TA, et al. Basophil-derived interleukin-4 controls the function of natural helper cells, a member of ILC2s, in lung inflammation. *Immunity*. 2014;40(5):758-71. Epub 2014/05/20.
70. Gilhar A, Reich K, Keren A, Kabashima K, Steinhoff M, Paus R. Mouse models of atopic dermatitis: a critical reappraisal. *Experimental dermatology*. 2020. Epub 2020/12/29.
71. Knol EF, Gibbs BF. Basophils and antigen presentation: of mice and not men? *Allergy*. 2012;67(5):579-80. Epub 2012/04/13.
72. Miyake K, Shiozawa N, Nagao T, Yoshikawa S, Yamanishi Y, Karasuyama H. Trogocytosis of peptide-MHC class II complexes from dendritic cells confers antigen-presenting ability on basophils. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2017;114(5):1111-16. Epub 2017/01/18.
73. Dijkstra D, Hennig C, Witte T, Hansen G. Basophils from humans with systemic lupus erythematosus do not express MHC-II. *Nature medicine*. 2012;18(4):488-9; author reply 89-90. Epub 2012/04/07.
74. Denzel A, Maus UA, Rodriguez Gomez M, Moll C, Niedermeier M, Winter C, et al. Basophils enhance immunological memory responses. *Nature immunology*. 2008;9(7):733-42. Epub 2008/06/03.
75. Dijkstra D, Meyer-Bahlburg A. Human Basophils Modulate Plasma Cell Differentiation and Maturation. *J Immunol*. 2017;198(1):229-38. Epub 2016/11/18.
76. Soverini S, Bernardi S, Galimberti S. Molecular Testing in CML between Old and New Methods: Are We at a Turning Point? *J Clin Med*. 2020;9(12). Epub 2020/12/03.
77. Braga GW, Chauffaille ML, Moncau JE, Souto EX, Silva MR, Kerbauy J. Chronic myeloid leukemia (CML): prognostic factors and survival analysis. *Sao Paulo Med J*. 1996;114(1):1083-90. Epub 1996/01/01.
78. Hehlmann R. The New ELN Recommendations for Treating CML. *J Clin Med*. 2020;9(11). Epub 2020/11/20.
79. Sessions J. Chronic myeloid leukemia in 2007. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64(24 Suppl 15):S4-9. Epub 2007/12/11.
80. Yasuda H, Aritaka N, Ando J, Hiramata M, Komatsu N, Hirano T. Chronic myelogenous leukemia with mild basophilia as the predominant manifestation at presentation. *Intern Med*. 2011;50(5):501-2. Epub 2011/03/05.
81. Steegmann JL, Odriozola J, Rodriguez-Salvanes F, Giraldo P, Garcia-Larana J, Ferro MT, et al. Stage, percentage of basophils at diagnosis, hematologic response within six months, cytogenetic response in the first year: the main prognostic variables affecting outcome in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with interferon-alpha. Results of the CML89 trial of the Spanish

- Collaborative Group on interferon-alpha2a and CML. *Haematologica*. 1999;84(11):978-87. Epub 1999/12/20.
82. Bodger MP, Morris CM, Kennedy MA, Bowen JA, Hilton JM, Fitzgerald PH. Basophils (Bsp-1+) derive from the leukemic clone in human myeloid leukemias involving the chromosome breakpoint 9q34. *Blood*. 1989;73(3):777-81. Epub 1989/02/15.
 83. Aijaz J, Junaid N, Asif Naveed M, Maab R. Risk Stratification of Chronic Myeloid Leukemia According to Different Prognostic Scores. *Cureus*. 2020;12(3):e7342. Epub 2020/04/22.
 84. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1988;61(7):1441-6. Epub 1988/04/01.
 85. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindoerfer D, Castagnetti F, Turkina A, Zaritsky A, et al. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2013;27(10):2016-22. Epub 2013/06/12.
 86. Grootens J, Ungerstedt JS, Wu C, Hamberg Levedahl K, Nilsson G, Dahlin JS. CD203c distinguishes the erythroid and mast cell-basophil differentiation trajectories among human FcεRI(+) bone marrow progenitors. *Allergy*. 2020;75(1):211-14. Epub 2019/07/16.
 87. Dvorak HF, Dvorak AM. Basophilic leucocytes: structure, function and role in disease. *Clinics in haematology*. 1975;4(3):651-83. Epub 1975/10/01.
 88. Agis H, Sperr WR, Herndlhofer S, Semper H, Pirc-Danoewinata H, Haas OA, et al. Clinical and prognostic significance of histamine monitoring in patients with CML during treatment with imatinib (STI571). *Ann Oncol*. 2007;18(11):1834-41. Epub 2007/09/07.
 89. Sperr WR, Pfeiffer T, Hoermann G, Herndlhofer S, Sillaber C, Mannhalter C, et al. Serum-tryptase at diagnosis: a novel biomarker improving prognostication in Ph(+) CML. *American journal of cancer research*. 2015;5(1):354-62. Epub 2015/01/30.
 90. Walls AF, Amalinei C. Detection of Mast Cells and Basophils by Immunohistochemistry. *Methods Mol Biol*. 2020;2163:263-80. Epub 2020/08/09.
 91. Agis H, Krauth MT, Mosberger I, Müllauer L, Simonitsch-Klupp I, Schwartz LB, et al. Enumeration and immunohistochemical characterisation of bone marrow basophils in myeloproliferative disorders using the basophil specific monoclonal antibody 2D7. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(4):396-402. Epub 2006/02/08.
 92. Agis H, Krauth MT, Böhm A, Mosberger I, Müllauer L, Simonitsch-Klupp I, et al. Identification of basogranulin (BB1) as a novel immunohistochemical marker of basophils in normal bone marrow and patients with myeloproliferative disorders. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(2):273-81. Epub 2006/01/06.
 93. Di Raimondo F, Palumbo GA, Molica S, Giustolisi R. Angiogenesis in chronic myeloproliferative diseases. *Acta Haematol*. 2001;106(4):177-83. Epub 2002/01/30.
 94. Cerny-Reiterer S, Ghanim V, Hoermann G, Aichberger KJ, Herrmann H, Muellauer L, et al. Identification of basophils as a major source of hepatocyte growth factor in chronic myeloid leukemia: a novel mechanism of BCR-ABL1-independent disease progression. *Neoplasia*. 2012;14(7):572-84. Epub 2012/08/21.
 95. Zhelyazkova AG, Tonchev AB, Kolova P, Ivanova L, Gercheva L. Prognostic significance of hepatocyte growth factor and microvessel bone marrow density in patients with chronic myeloid leukaemia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(6):492-500. Epub 2008/07/09.
 96. Khafateh Y, Aqil B. Tryptase Positivity in Chronic Myeloid Leukemia With Marked Basophilia. *Cureus*. 2020;12(8):e9577. Epub 2020/09/12.
 97. Ghosh AK. Regulation by prostaglandin E2 and histamine of angiogenesis in inflammatory granulation tissue. *Yakugaku Zasshi*. 2003;123(5):295-303. Epub 2003/05/30.
 98. Sillaber C, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Krauth MT, Valent P. Expression of angiogenic factors in chronic myeloid leukaemia: role of the bcr/abl oncogene, biochemical mechanisms, and potential clinical implications. *European journal of clinical investigation*. 2004;34 Suppl 2:2-11. Epub 2004/08/05.
 99. Aichberger KJ, Mayerhofer M, Vales A, Krauth MT, Gleixner KV, Bilban M, et al. The CML-related oncoprotein BCR/ABL induces expression of histidine decarboxylase (HDC) and the synthesis of histamine in leukemic cells. *Blood*. 2006;108(10):3538-47. Epub 2006/07/20.
 100. Durig J, Rosenthal C, Elmaagacli A, Heyworth C, Halfmeyer K, Kasper C, et al. Biological effects of stroma-derived factor-1 alpha on normal and CML CD34+ haemopoietic cells. *Leukemia*. 2000;14(9):1652-60. Epub 2000/09/20.

101. Herrmann H, Sadovnik I, Cerny-Reiterer S, Rulicke T, Stefanzl G, Willmann M, et al. Dipeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic stem cells (LSC) in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2014;123(25):3951-62. Epub 2014/04/30.
102. Valent P, Sadovnik I, Racil Z, Herrmann H, Blatt K, Cerny-Reiterer S, et al. DPPIV (CD26) as a novel stem cell marker in Ph+ chronic myeloid leukaemia. *European journal of clinical investigation*. 2014;44(12):1239-45. Epub 2014/11/06.
103. Chen H, Shen YF, Gong F, Yang GH, Jiang YQ, Zhang R. Expression of VEGF and its effect on cell proliferation in patients with chronic myeloid leukemia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(19):3569-73. Epub 2015/10/28.
104. Qin L, Zhao D, Xu J, Ren X, Terwilliger EF, Parangi S, et al. The vascular permeabilizing factors histamine and serotonin induce angiogenesis through TR3/Nur77 and subsequently truncate it through thrombospondin-1. *Blood*. 2013;121(11):2154-64. Epub 2013/01/15.
105. Boissinot M, Vilaine M, Hermouet S. The Hepatocyte Growth Factor (HGF)/Met Axis: A Neglected Target in the Treatment of Chronic Myeloproliferative Neoplasms? *Cancers (Basel)*. 2014;6(3):1631-69. Epub 2014/08/15.
106. Lucijanac M, Livun A, Stoos-Veic T, Pejisa V, Jaksic O, Cicic D, et al. High absolute basophil count is a powerful independent predictor of inferior overall survival in patients with primary myelofibrosis. *Hematology*. 2018;23(4):201-07. Epub 2017/09/15.
107. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1262-71. Epub 2016/11/22.
108. Grinfeld J. Prognostic models in the myeloproliferative neoplasms. *Blood Rev*. 2020;42:100713. Epub 2020/06/14.
109. Agis H, Beil WJ, Bankl HC, Fureder W, Sperr WR, Ghannadan M, et al. Mast cell-lineage versus basophil lineage involvement in myeloproliferative and myelodysplastic syndromes: diagnostic role of cell-immunophenotyping. *Leukemia & lymphoma*. 1996;22(3-4):187-204. Epub 1996/07/01.
110. Matsushima T, Handa H, Yokohama A, Nagasaki J, Koiso H, Kin Y, et al. Prevalence and clinical characteristics of myelodysplastic syndrome with bone marrow eosinophilia or basophilia. *Blood*. 2003;101(9):3386-90. Epub 2002/12/31.
111. Inui Y, Yamamoto K, Okamura A, Yakushijin K, Hayashi Y, Matsuoka H, et al. Isolated isochromosome 17q in myelodysplastic syndromes with pure red cell aplasia and basophilia. *Intern Med*. 2012;51(12):1579-84. Epub 2012/06/26.
112. Wimazal F, Germing U, Kundi M, Noesslinger T, Blum S, Geissler P, et al. Evaluation of the prognostic significance of eosinophilia and basophilia in a larger cohort of patients with myelodysplastic syndromes. *Cancer*. 2010;116(10):2372-81. Epub 2010/03/09.
113. Wang Y, Hopwood VL, Hu P, Lennon A, Osterberger J, Glassman A. Determination of secondary chromosomal aberrations of chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004;153(1):53-6. Epub 2004/08/25.
114. Lillington DM, MacCallum PK, Lister TA, Gibbons B. Translocation t(6;9)(p23;q34) in acute myeloid leukemia without myelodysplasia or basophilia: two cases and a review of the literature. *Leukemia*. 1993;7(4):527-31. Epub 1993/04/01.
115. Gupta R, Jain P, Anand M. Acute basophilic leukemia: case report. *Am J Hematol*. 2004;76(2):134-8. Epub 2004/05/28.

Figure 1 M. Arock APF

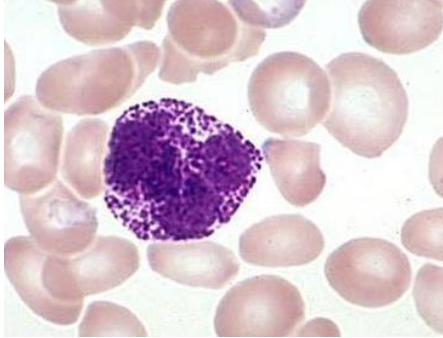


Figure 2 M. Arock APF

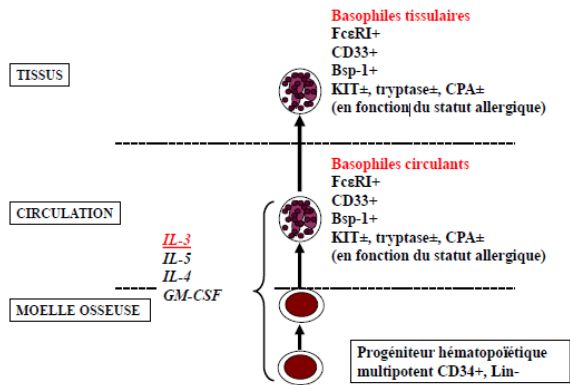


Figure 3 M. Arock APF

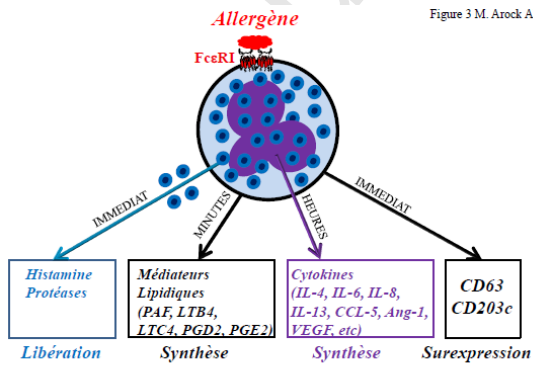


Figure 3 M. Arock APF

Figure 4 M. Arock APF

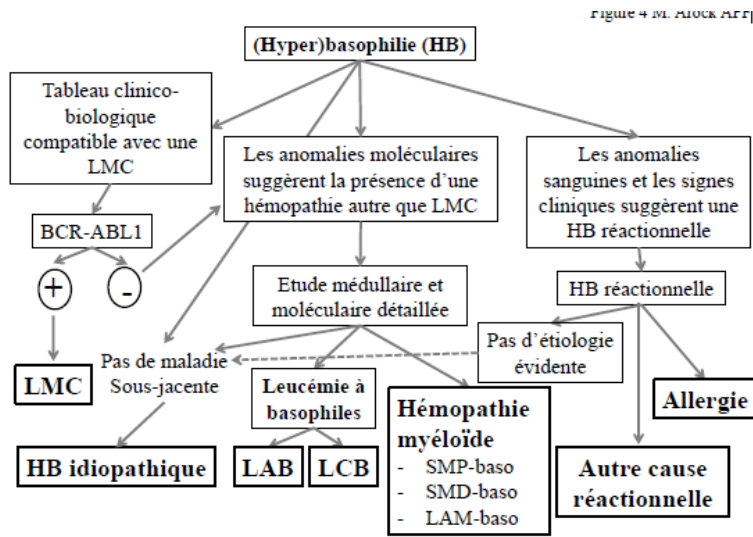


Figure 5 M. Arock APF

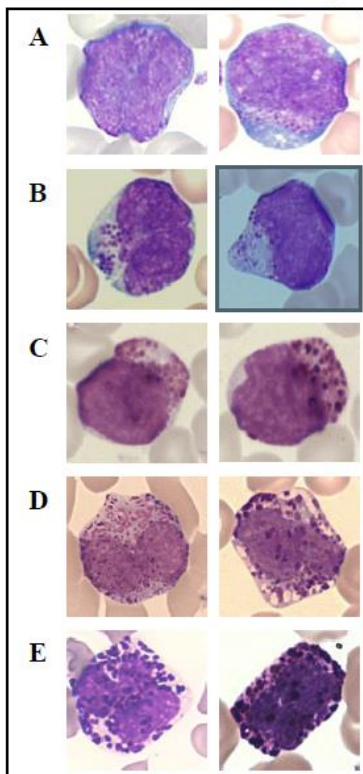


Tableau 1 : principales causes d'(hyper)basophilie, d'après [1]

Major causes of (hyper)basophilia, adapted from [1]

Basophilie réactionnelle fréquente	<ul style="list-style-type: none"> • Atopie • Carence en fer • Patients diabétiques (en particulier acidocétose diabétique)
Basophilie réactionnelle peu fréquente	<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculose • Varicelle et variole • Injection de protéines étrangères • Cirrhose
Basophilie néoplasique avec nombre de basophiles inférieur ou supérieur à 1,0 Giga/L	<ul style="list-style-type: none"> • leucémie myéloïde chronique (LMC) • Myélofibrose primitive avec score DIPSS (Dynamic International Prognostic Scoring System) élevé • Leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec basophilie • Leucémies à basophiles chroniques ou aiguës
Basophilie néoplasique avec nombre de basophiles toujours inférieur à 1,0 Giga/L	<ul style="list-style-type: none"> • Myélofibrose primitive avec score DIPSS faible à int-2 • Polyglobulie vraie • Thrombocytémie essentielle • Syndrome myélodysplasique • Leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) • LMC atypique • Lymphome

Tableau 2 : Principaux marqueurs des basophiles utilisables au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC), d'après [24]

Major markers of basophils useful during chronic myeloid leukemia (CML), adapted from [24]

Antigène	Technique	Intérêt comme biomarqueur au cours de la LMC
CD203c (ENPP3)	Cytométrie en flux	Quantification des basophiles (BM et sang)
CD123 (IL-3RA)	Cytométrie en flux	Moins spécifique que CD203c
Histamine sanguine	RIA (Radio-immunoassay)	Quantification des basophiles dans le sang
Tryptase sérique	FIA (Fluorescent-immunoassay)	Quantification des basophiles immatures au diagnostic (LMC score EUTOS)
Basogranuline (BB1)	IHC (immuno-histochimie)	Quantification des basophiles dans les biopsies médullaires
2D7	IHC	Quantification des basophiles dans les biopsies médullaires
Tryptase médullaire	IHC	Quantification des basophiles dans les biopsies médullaires (mais positive sur mastocytes aussi)
KIT (CD117) médullaire	IHC	Quantification des basophiles immatures (mais positive sur mastocytes et cellules souches)

Tableau 3 : Effets biologiques des médiateurs et des antigènes des basophiles au cours de la leucémie myéloïde chronique (LMC), d'après [24]

Biological effects of the mediators or antigens of basophils during chronic myeloid leukemia (CML), adapted from [24]

Médiateur/Antigène	Effets Biologiques	Rôle potentiel au cours de la LMC
Tryptase	Prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales	Fibrose médullaire Augmentation angiogénèse médullaire
HGF (Hepatocyte growth factor)	Prolifération des fibroblastes et des cellules endothéliales	Fibrose médullaire Augmentation angiogénèse médullaire
Angiopoïétine-1	Prolifération des cellules endothéliales	Augmentation angiogénèse médullaire
VEGF (Vascular endothelial growth factor)	Prolifération des cellules endothéliales Redistribution des leucocytes par perméabilité vasculaire	Augmentation angiogénèse médullaire Migration extra-médullaire des leucocytes et des cellules souches
CCL3	Inhibe l'hématopoïèse normale	Accroît l'hématopoïèse leucémique
CD26	Mobilisation des cellules souches par dégradation et inactivation de SDF-1 (Stromal-derived factor-1)	Migration extra-médullaire des leucocytes et des cellules souches, augmentation de la myélopoïèse dans différents organes extra-médullaires

Tableau 4 : Classification des leucémies à basophiles, d'après [23]*Classification of basophilic leukemias, adapted from [23]*

Leucémie aiguë à basophiles (LAB) <i>LAB primaire</i> <i>LAB secondaire</i>	Myéloblastes + blastes métachromatiques $\geq 20\%$ et basophiles $\geq 40\%$ des cellules nucléées du sang ou de la moelle. - Pas d'hémopathie antérieure ou en cours - Hémopathie antérieure ou en cours
Leucémie chronique à basophiles (LCB) <i>LCB primaire</i> <i>LCB secondaire</i>	Myéloblastes + blastes métachromatiques $< 20\%$ et basophiles $\geq 40\%$ des cellules nucléées du sang ou de la moelle. - Pas d'hémopathie antérieure ou en cours - Hémopathie antérieure ou en cours

Journal Pre-proof