

Régulation immunologique de l'absorption intestinale des antigènes

M. HEYMAN¹, J.F. DESJEUX²

Dans le cadre de l'amélioration de la sécurité alimentaire, il est souvent fait mention du risque immunitaire. En effet, ce risque est bien établi pour certains antigènes alimentaires dans des conditions de prédisposition liées à la génétique, à l'environnement et au statut physiologique.

Le but de cet exposé est de montrer que l'intestin est l'intermédiaire établissant les relations aliments-système immunitaire, puisqu'il est à la fois le lieu d'absorption des substrats nécessaires au métabolisme et une barrière entre les aliments et le reste de l'organisme.

LE SYSTÈME DIGESTIF EST LE LIEU D'INFORMATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE SUR LES ALIMENTS

Un exemple permettant d'illustrer ce point est représenté par le cycle entéro-mammaire. L'un des moyens privilégiés d'adapter le nouveau-né à son environnement est fourni par la prise du lait de sa propre mère [11]. En effet, les antigènes (protéines alimentaires, micro-organismes) présents dans l'alimentation maternelle peuvent être reconnus par le système lymphocytaire du système digestif. Plus précisément, les lymphocytes naïfs sont regroupés dans des structures particulières appelées plaque de Peyer ; à ce niveau, la

barrière entre le contenu digestif et ces lymphocytes est en partie constituée de cellules M qui ont à la fois une fonction d'endocytose et une absence d'activité protéolytique car elles sont quasiment dépourvues de système lysosomal [2]. Les lymphocytes sont donc directement stimulés par les antigènes luminaux. Il en résulte une multiplication clonale et une migration vers les différentes structures muqueuses de l'organisme dont les glandes mammaires de la femme qui allaite [4]. C'est là que les lymphocytes B produisent les anticorps (IgA) qui sont sécrétés dans le lait et dirigés contre les antigènes de l'environnement maternel. Ainsi, le nourrisson qui tète le lait de sa mère est immunisé de façon appropriée contre les antigènes qui l'entourent.

Cet exemple privilégié permet de comprendre comment l'organisme est informé des structures antigéniques contenues dans l'alimentation.

LE SYSTÈME IMMUNITAIRE PARTICIPE AU CONTRÔLE DE LA FONCTION DE BARRIÈRE VIS-À-VIS DES ALLERGÈNES ALIMENTAIRES

Les protéines étrangères à l'organisme qui les reçoit sont des antigènes qui stimulent les lymphocytes B pour la production d'anticorps et les lymphocytes T par la présentation de motifs anti-

1. INSERM U. 290, Hôpital Saint-Lazare, 75010 PARIS.

2. INSERM U. 290, Hôpital Saint-Lazare, 75010 PARIS et ISTA, Conservatoire National des Arts et Métiers, 75003 PARIS.

Tirés à part : Dr M. Heyman, adresse ci-dessus.

HEYMAN M., DESJEUX J.-F. – Régulation immunologique de l'absorption intestinale des antigènes. *Rev. fr. Allergol.*, 1995, 35 (3), 272-274.

géniques par les cellules appelées « présentatrices d'antigènes ». Cependant, chez l'homme sain, la majorité des protéines alimentaires ingérées ont peu de chance d'entrer dans la catégorie des antigènes pour deux raisons principales : la première est qu'elles sont hydrolysées dans la lumière du système digestif avant d'être absorbées sous forme d'acides aminés, la deuxième raison est que le système immunitaire peut apprendre à ne pas répondre à l'ingestion de protéines alimentaires par un mécanisme appelé « tolérance orale » [3]. Pourtant, il n'est pas sans risque de nourrir un jeune enfant avec des aliments à base de lait de vache ; en effet, l'allergie aux protéines du lait de vache n'est pas exceptionnelle même si les symptômes ne sont pas souvent graves. Il est donc important pour l'industrie agro-alimentaire de savoir modifier les protéines du lait de vache et de savoir évaluer cette modification vis-à-vis du risque allergique.

Il ne semble pas exister de réponse définitive à cette question car la situation est complexe. En effet, la réponse allergique dépend à la fois de la nature des antigènes et de la constitution génétique de l'enfant. En effet, les études épidémiologiques ont mis en évidence une prédisposition familiale. De plus, certains facteurs d'environnement tels que l'infection gastro-intestinale et l'état nutritionnel pourraient jouer un rôle dans le développement des allergies alimentaires [7]. Par exemple, des cobayes malnutris développent une sensibilisation aux protéines du lait de vache plus intense que des animaux bien nourris [1].

Pour comprendre les mécanismes impliqués dans l'allergie aux protéines du lait, il n'est pas surprenant que les études se soient tournées vers un dysfonctionnement de l'épithélium intestinal qui représente l'ultime barrière entre le milieu extérieur et le milieu intérieur. En effet, chez l'enfant ayant une intolérance aux protéines du lait, il existe au niveau de l'épithélium jéjunale une augmentation de la perméabilité aux protéines du lait souvent associée à une augmentation de la sécrétion de chlorure [8]. Ceci suggère que ces deux phénomènes sont liés d'autant que ces anomalies disparaissent avec un régime sans protéines du lait. Il en résulte que l'augmentation de perméabilité intestinale aux antigènes alimentaires n'est probablement pas la cause mais plutôt la conséquence de l'allergie.

L'augmentation de la sécrétion de chlorures rend compte de la diarrhée fréquemment observée dans cette situation. Par contre, la signification de l'augmentation de la perméabilité aux protéines est plus difficile à interpréter.

Une première explication est trouvée dans la situation où l'allergie alimentaire est une réaction

d'hypersensibilité dépendante des IgE. Cette situation peut être reproduite expérimentalement chez le cobaye [5]. Dans ces conditions, l'addition de la β -lactoglobuline sur le versant sanguin de l'épithélium provoque une stimulation immédiate de la sécrétion de chlorure ; en effet, dans cette circonstance, l'antigène (la β -lactoglobuline) se lie aux IgE fixées sur la membrane mastocytaire. Il en résulte une libération de médiateurs qui stimulent la sécrétion d'ions chlorures mais dont l'action sur la perméabilité n'est pas clairement établie. De même, dans les réactions d'hypersensibilité retardée, qui sont très fréquentes, le mécanisme est différent et peut expliquer l'augmentation de perméabilité aux antigènes par le recrutement et l'activation de lymphocytes de la sous-muqueuse. En effet, cette activation spécifique est suivie d'une libération de cytokines, en particulier de $\text{TNF}\alpha$, qui pourrait être directement responsable de l'augmentation de la perméabilité aux protéines alimentaires [6].

Ces mécanismes observés dans l'allergie aux protéines du lait sont probablement secondaires à un phénomène initial qui n'est pas identifié pour l'instant. Il pourrait cependant faire intervenir la présentation d'antigènes (motifs antigéniques contenus dans les protéines du lait) aux cellules du système immunitaire. Cette présentation dans la sous-muqueuse est réalisée par les macrophages, les cellules dendritiques ou même directement par les entérocytes [10, 12].

Ainsi, le système immunitaire participe au contrôle de la barrière intestinale aux antigènes alimentaires.

CONCLUSION

Il est clair que le système digestif est l'intermédiaire entre la nutrition et l'immunité ; en effet, sur le plan nutritionnel il représente à la fois une barrière contre les antigènes alimentaires et le lieu d'absorption des substrats nécessaires à l'organisme. Dans ce contexte, il serait envisageable de développer des aliments agissant au niveau digestif sur le système immunitaire. Deux exemples très différents peuvent être cités : l'apport d'un lait modifié et contenant des *Lactobacillus casei*, à des rats ayant une allergie expérimentale aux protéines du lait de vache, a entraîné une réduction de la perméabilité épithéliale à la β -lactoglobuline [12] et de récentes observations semblent indiquer que la supplémentation en zinc chez le cobaye diminue sa capacité à se sensibiliser aux protéines du lait de vache (en cours de publication).

RÉFÉRENCES

1. Darmon N., Heyman M., Candhal C., Blaton M.A., Desjeux J.F. – Intestinal anaphylaxis to milk proteins in malnourished guinea-pigs. *Gastroenterology*, 1994, 106, A669.
2. Ducroc R., Heyman M., Beaufrère B., Morgat J.L., Desjeux J.F. – Horseradish peroxidase transport across adult rabbit jejunum and Peyer's patches in vitro. *Am. J. Physiol.*, 1983, 245, G54-G58.
3. Friedman A., Al-Sabbagh A., Santos L., Fishman-Lobell J., Polanski M., Prabhu Das M., Khoury S.J., Weiner H.L. – Oral tolerance, a biologically relevant pathway to generate peripheral tolerance against external and self antigens. Granstein (Ed) Mechanism of immune response. *Chem. Immunol.*, 1994, 58, 259-290.
4. Guy-Grand D., Griscelli C., Vassalli P. – The mouse gut T lymphocyte, a novel type of T cell. Nature, origin, and traffic in mice in normal and graft-versus-host conditions. *J. Exp. Med.*, 1978, 148, 1661-1677.
5. Heyman M., Andriantsoa M., Crain-Denoyelle A.M., Desjeux J.F. – Effect of oral and parental sensitization to cow's milk on mucosal permeability in guinea-pigs. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1990, 92, 242-246.
6. Heyman M., Darmon N., Dupont C., Dugas B., Hirribaren A., Blaton M.A., Desjeux J.F. – Mononuclear blood cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha that alters intestinal epithelial function. *Gastroenterology*, 1994, 106, 1514-1523.
7. Heyman M., Desjeux J.F. – Significance of intestinal food protein transport. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1992, 15, 48-57.
8. Heyman M., Grasset E., Ducroc R., Desjeux J.F. – Antigen absorption by the jejunal epithelium of children with cow's milk allergy. *Pediatr. Res.*, 1988, 24, 197-202.
9. Isolauri E., Majamaa H., Arvola T., Rantala I., Virtanen E., Arvilommi H. – *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*, 1993, 105, 1643-1650.
10. Kaiserlian D., Vidal K., Revillard. – Murine enterocytes can present soluble antigens to specific class II restricted CD4⁺ T cells. *Eur. J. Immunol.*, 1989, 19, 1513-1615.
11. Kleinman R.E., Walker W.A. – The enteromammary immune system: an important new concept in breast milk host defense. *Dig. Dis. Sci.*, 1979, 24, 876-882.
12. Mayer L., Shlien R. – Evidence for function of Ia molecules on gut epithelial cells in man. *J. Exp. Med.*, 1987, 166, 1471-1485.

