

Cytokines et chimiokines au cours de la désensibilisation

A. TSICOPOULOS, H. AKOUM, A.B. TONNEL

RÉSUMÉ

Les mécanismes immunologiques sous-tendant l'efficacité de la désensibilisation spécifique ont suscité de nombreuses études. Diverses modifications ont été observées telles une baisse des IgE spécifiques, une augmentation des anticorps IgG bloquants, une baisse de la réactivité des cellules effectrices que sont les mastocytes, basophiles et éosinophiles. L'intervention de cellules régulatrices lymphocytaires suppressives a également été mise en évidence. Aucune de ces modifications, considérée séparément ne permet d'expliquer les mécanismes d'action de la désensibilisation. La démonstration récente que la désensibilisation permet de changer la polarisation Th-2 observée dans les réactions allergiques vers un profil de type Th-1 a permis d'unifier sous un même concept les observations précédentes. Ainsi la diminution d'IL-4 empêcherait le switch isotypique vers l'IgE, et favoriserait la production d'IgG. L'anergie des cellules Th-2 entraînerait une baisse de la réactivité des mastocytes et des éosinophiles. Cependant les déterminismes de ce changement de polarisation ne sont pas connus, et la corrélation avec l'efficacité clinique reste à être évaluée. Enfin la tolérance précoce observée dans les protocoles rush pourrait être en partie liée à une modification de la réactivité des basophiles à certaines chimiokines histaminolibératrices.

MOTS-CLÉS : Cytokines – Chimiokines – Désensibilisation.

SUMMARY

Cytokines and chemokines during desensitization. – Immunological mechanisms underlying the efficacy of specific desensitization have been the subject of many studies. Various modifications have been observed, such as a fall of specific IgE, an increase of blocking IgG antibodies, decreased reactivity of effector cells, such as mast cells, basophils and eosinophils. The action of suppressor lymphocyte regulatory cells has also been demonstrated. None of these modifications, considered separately, can explain the mechanisms of action of desensitization. The recent demonstration that desensitization alters the Th-2 polarization observed in allergic reactions with a Th-1 profile, has allowed previous observations to be grouped under the same concept. Reduction of IL-4 therefore prevents the isotype switch to IgE, and would promote IgG production. The anergy of Th-2 cells would induce a reduction of mast cell and eosinophil reactivity. However, the mechanisms of this change of polarisation are unknown, and the correlation with clinical efficacy has yet to be evaluated. Finally, the early tolerance observed in rush protocols could be partly related to modification of basophil reactivity to certain histamine-releasing chemokines.

KEY-WORDS : Cytokines – Chimiokines – Specific Immunotherapy.

INTRODUCTION

Bien que contestée dans certaines indications, notamment l'asthme [14], la désensibilisation reste un traitement de choix dans certaines situations allergiques telle que l'hypersensibilité aux venins d'Hyménoptères [8]. Introduite en 1911

par Noon, la désensibilisation spécifique reste toujours fondée sur des données empiriques. Malgré les quelques 85 années de recul, les mécanismes d'action de la désensibilisation sont restés jusqu'à ce jour relativement obscurs. D'autres données ont récemment éclairé sous un jour nouveau les modifications immunologiques associées à l'efficacité de ce traitement notamment par le

Service de Pneumo-Immuno-Allergologie, Hôpital Calmette et U416, Institut Pasteur de Lille, BP 245, 59019 LILLE Cedex.

Tirés à part : Dr A. Tsicopoulos.

TSICOPOULOS A., AKOUM H., TONNEL A.B. – Cytokines et chimiokines au cours de la désensibilisation. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (8), 1078-1082.

biais des cytokines et du concept de polarisation Th-1/Th-2. Quant à la tolérance clinique très précoce observée dans les protocoles de type rush, l'implication de chimiokines pourrait constituer un premier élément d'explication.

LES HYPOTHÈSES D'ACTION DE LA DÉSENSIBILISATION

Mécanismes humoraux

Les anticorps de classe IgE

Les manifestations d'hypersensibilité immédiate sont médiées par les anticorps de classe IgE qui vont permettre l'interaction de l'allergène avec les mastocytes et les basophiles aboutissant à la libération de médiateurs responsables des manifestations cliniques immédiates. Une baisse des IgE spécifiques est observée au cours de la désensibilisation mais à relativement long terme [5]. De nombreuses études ont alors suivi, essayant de corréler l'efficacité clinique à cette baisse des IgE, ce qui a été dans l'ensemble assez décevant. S'il existe bien une diminution des IgE spécifiques à long terme, celle-ci est toujours postérieure à l'amélioration clinique [12].

Les anticorps bloquants

La présence d'anticorps (Ac) bloquant la réaction IgE-dépendante a été mise en évidence dans la désensibilisation aux pollens, aux acariens, et aux venins d'hyménoptères où ces Ac sont de classe IgG. Une certaine corrélation avec l'amélioration clinique a surtout été observée dans le cadre de la désensibilisation aux venins d'Hyménoptères [6]. Cependant certaines études ne retrouvent pas cette corrélation entre taux d'IgG et protection vis-à-vis d'une piqûre d'insecte. Le mécanisme d'action invoqué était celui de la capture antigénique de Patterson avec une compétition sélective entre IgE et IgG spécifiques pour l'allergène. En fait il a été montré récemment chez la souris que les IgG induisent une diminution de l'activation mastocytaire IgE-dépendante par un mécanisme d'inhibition par l'intermédiaire du récepteur FcγRII [4]. La co-ligation du FcεRI au FcγRII par un ligand multivalent rend les mastocytes anergiques. La corrélation entre amélioration des symptômes cliniques et taux d'IgG spécifiques reste cependant faible. En pratique courante, le suivi clinique des patients sur le taux d'IgG spécifiques est décevant et n'est presque plus utilisé.

Mécanismes cellulaires de la désensibilisation

La réaction immédiate IgE-dépendante faisant intervenir les mastocytes et les basophiles est souvent suivie d'une réaction retardée survenant 6 à 10 heures plus tard. Un afflux de cellules inflammatoires est alors observé avec en particulier recrutement de cellules effectrices (éosinophiles et neutrophiles), et de cellules immunorégulatrices que sont les lymphocytes.

Les cellules effectrices

La désensibilisation est susceptible d'agir sur de multiples cellules, cependant le lien entre ces différentes observations restait imprécis.

Les mastocytes et basophiles

Porteurs du récepteur de forte affinité pour l'IgE, les mastocytes et les basophiles sont les premières cellules à entrer en contact avec l'allergène. Quand l'allergène interagit avec les IgE spécifiques liées à la cellule, des substances biologiquement actives telles que l'histamine, certaines cytokines, les prostaglandines ou les leucotriènes sont relarguées à partir de la membrane phospholipidique et des granules des mastocytes et basophiles. L'effet de la désensibilisation sur la réaction immédiate IgE-dépendante a été évalué au niveau des tests cutanés. Un certain nombre d'études retrouvent une baisse de la réactivité cutanée après désensibilisation à des allergènes variés et une diminution significative du nombre de mastocytes au niveau de la muqueuse nasale 3 à 6 mois après désensibilisation. En ce qui concerne les basophiles du sang circulant, il semblerait qu'il y ait une diminution de l'histamine totale libérée par les basophiles, peut-être par diminution du nombre des basophiles, sans que la désensibilisation n'altère la réactivité du basophile en terme de pourcentage d'histaminolibération induit par l'allergène [9].

Les neutrophiles et éosinophiles

Après désensibilisation par un principe actif une diminution de l'activité chimioattractante pour les neutrophiles et pour les éosinophiles est observée au niveau des sérums de patients. La désensibilisation s'accompagne aussi d'une diminution du nombre d'éosinophiles lors de la saison pollinique que ce soit au niveau du lavage bronchoalvéolaire [15] ou du lavage nasal de sujets traités par rapport à des sujets non traités.

Les plaquettes

Les plaquettes sanguines par le biais de leur récepteur de faible et de forte affinité pour l'IgE

participent aux réactions allergiques. Après stimulation par l'allergène, elles relarguent des médiateurs cytotoxiques et des métabolites de l'oxygène. Chez des patients sensibles aux venins d'hyménoptères, la désensibilisation aboutit à une perte de la réactivité plaquettaire spécifique de l'allergène. Cette désactivation plaquettaire peut être reproduite par l'adjonction de sérums de sujets désensibilisés mais n'est pas liée à la présence d'Ac bloquants de type IgG [19].

Les lymphocytes T immunorégulateurs

Diminution de la réactivité lymphocytaire T à l'allergène

L'interaction de l'antigène avec son récepteur spécifique au niveau du lymphocyte T (TCR) va entraîner une expansion clonale de celui-ci. Après désensibilisation vis-à-vis de pneumallergènes ou de venins d'hyménoptères, l'on constate une diminution de la prolifération lymphocytaire T antigène-spécifique, voire une abolition complète. Cette tolérance lymphocytaire T précoce est spécifique des épitopes T de la molécule allergénique mais n'est pas accompagnée d'une tolérance lymphocytaire B ce qui correspond aux données de la littérature montrant que dans les premiers mois après désensibilisation, la synthèse d'IgE n'est pas diminuée mais au contraire augmentée.

Génération de cellules T suppressives

Dans les années 80, il a été postulé que l'un des mécanismes majeurs de la désensibilisation était lié à la génération de cellules T suppressives. La première étude publiée, montra qu'après désensibilisation à l'ambrosia, des cellules suppressives spécifiques de l'allergène étaient capables d'inhiber la prolifération lymphocytaire allergène-spécifique [17]. Cette notion de cellules suppressives a été ensuite rejetée par les immunologistes qui y voyaient un artefact de laboratoire. Ce concept est actuellement replacé dans le contexte de la polarisation Th-1/Th-2, où l'on admet qu'il existe un équilibre entre ces deux sous-populations mutuellement inhibitrices l'une de l'autre. Cependant la description récente d'autres sous-populations Th3 (produisant du TGF β) et Tr1 (produisant de l'IL-10) à activité inhibitrice risque de relancer le débat.

PROFIL DE CYTOKINES TH1/TH2 AU COURS DE LA DÉSENSIBILISATION

Généralités

En 1986, Mosmann et coll [13] ont mis en évidence chez la souris deux sous-populations de lymphocytes T CD4⁺ helper, les Th-1 et les Th-2

identifiables par leur profil de sécrétion de cytokines. Les Th-1 synthétisent de l'IL-2, de l'IFN- γ et du TNF β tandis que les Th-2 produisent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13. Ces deux sous-populations sécrètent également de l'IL-3 et du GM-CSF et dérivent d'une sous-population commune Th-0 qui sécrète l'ensemble des cytokines précédemment citées. Ces différences dans le profil de sécrétion de cytokines induisent une dichotomie fonctionnelle. En effet, les cytokines de type Th-1, notamment l'IFN- γ , activent les macrophages et les cellules cytotoxiques et sont impliquées dans les réactions d'hypersensibilité de type retardé. La coopération entre cellules B et Th-1 favorise la production d'IgG. A l'inverse, les Th-2 favorisent la différenciation et l'activation des éosinophiles, notamment par l'IL-5, la synthèse d'immunoglobulines par l'IL-6, et la commutation isotypique des lymphocytes B vers la synthèse d'IgE par l'IL-4 et l'IL-13 et sont impliquées dans les réactions inflammatoires IgE-dépendantes. Ces deux sous-populations s'antagonisent mutuellement : l'IFN- γ inhibe la prolifération des cellules Th-2 alors que l'IL-10 et l'IL-4 inhibent la production des cytokines par les cellules Th-1. Ainsi en fonction de la prédominance de l'une ou de l'autre de ces sous-populations, la réponse immunitaire va s'orienter fonctionnellement de façon différente.

Chez l'homme, la situation n'est pas aussi tranchée et est plus nuancée que chez la souris : ce n'est que vers les années 90 qu'a commencé à apparaître la notion d'une certaine polarisation des réponses immunitaires en fonction de la pathologie. Ainsi la réaction cutanée d'hypersensibilité de type retardé induite par la tuberculine s'accompagne d'un profil préférentiel de type Th-1 [18], alors que l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique s'accompagnent d'un profil préférentiel de type Th-2 [16]. Le problème est encore compliqué par le fait que les lymphocytes T ne sont pas les seules cellules à sécréter des cytokines de type Th-2 : les mastocytes et les éosinophiles sécrètent aussi de l'IL-4 et de l'IL-5. L'expression du profil de type Th-2 dans l'allergie est en accord avec les effets observés, à savoir l'activation des mastocytes, des éosinophiles et des lymphocytes B sécréteurs d'IgE.

Application à la désensibilisation

A la lumière de ces travaux, la question s'est posée de savoir si la désensibilisation pouvait réorienter la réponse Th2 vers une réponse Th1. Il a été montré que chez des sujets désensibilisés aux pollens de graminées, l'injection intradermique de l'allergène modifiait le profil de réponse cutanée avec induction d'ARN messager codant

pour l'IFN- γ et l'IL-2 sans modification d'expression d'IL-4 et d'IL-5 par rapport aux biopsies prélevées avant désensibilisation [20]. C'est dans la désensibilisation aux venins d'hyménoptères que les résultats sont le plus tranchés avec la mise en évidence dans des travaux concordants d'une baisse de la production et de l'expression d'ARN messager pour l'IL-4 et l'IL-5 et d'une augmentation de la production et de l'expression d'ARN messager pour l'IFN- γ [2, 10, 11]. L'IL-12, cytokine induisant la différenciation Th-1, a également été retrouvée au niveau de biopsies cutanées obtenues après stimulation allergénique chez des sujets désensibilisés.

Les modifications observées au cours de la désensibilisation peuvent donc être expliquées dans le cadre de l'induction d'une polarisation de type Th-1. La diminution d'IL-4 va empêcher le switch isotypique vers l'IgE et favoriser la production d'IgG. La diminution de l'IL-5 va entraîner une baisse de la différenciation, activation, et recrutement des éosinophiles. La diminution de la synthèse d'IgE et des cytokines de type Th2 vont également retentir au niveau mastocytaire en diminuant leur activation. L'anergie des lymphocytes Th-2 entraînant une baisse de la réactivité des cellules cibles va de même diminuer la production de cytokines de type Th-2 produites par les éosinophiles et les mastocytes contribuant à l'extinction générale de la réponse de type Th-2.

Bien que l'hypothèse Th-1/Th-2 soit séduisante pour expliquer les modifications immunologiques induites par la désensibilisation, des études sont nécessaires pour les corréler à l'efficacité clinique. D'autre part elles n'expliquent pas la tolérance précoce observée dans les protocoles accélérés.

CHIMIOKINES ET DÉSENSIBILISATION

Généralités

Les chimiokines sont des cytokines chimiotactiques de faible poids moléculaire (6-15 kDa), dont la classification est basée sur une homologie de séquence concernant des résidus cystéine. On distingue la sous-famille C-X-C (chimiokines α , telle l'IL-8) et la sous-famille C-C (chimiokines β , telles le RANTES, les MCP-1-5 et l'éotaxin). Les chimiokines sont impliquées dans les réactions allergiques et inflammatoires en particulier dans le recrutement leucocytaire, notamment des basophiles, éosinophiles, monocytes, au niveau du site inflammatoire. Elles sont produites par de nom-

breux types cellulaires dont les cellules mononucléées, neutrophiles, éosinophiles, plaquettes, cellules endothéliales, mastocytes, cellules épithéliales. La présence de RANTES et de MCP-3 a été retrouvée au niveau de biopsies cutanées et bronchiques de sujets atopiques après challenge allergénique. Très récemment le récepteur de l'éotaxine (le CCR3) a été identifié comme un marqueur de différenciation des cellules Th-2. Une propriété particulière des chimiokines est leur capacité à induire la libération d'histamine par les basophiles.

Application à la désensibilisation

Certains protocoles accélérés dans le cadre de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères permettent actuellement d'atteindre une dose protectrice en 3 h 30 [3]. Cette tolérance clinique précoce ne peut être expliquée par des phénomènes de régulation lymphocytaire qui prennent du temps à s'établir mais doit plutôt être liée à des mécanismes de type pharmacologique empêchant les cellules effectrices de libérer leur médiateurs anaphylactogènes. Le mastocyte et le basophile représentent donc une cible de choix. Une étude récente a évalué la réactivité basophilique après désensibilisation aux venins réalisée en 3 h 30 [9]. Si une certaine déplétion en histamine et en leucotriène C4 est observée, la réactivité des basophiles à un stimulus IgE-dépendant n'est pas affectée par la désensibilisation. Il vient d'être récemment montré, dans la désensibilisation au venin en 3 h 30 que des mécanismes indépendants de l'IgE impliquant les chimiokines peuvent intervenir de façon précoce. A la fin d'une désensibilisation en 3 h 30, on constate que certaines chimiokines telles le RANTES et le MCP-3 ne sont plus capables d'induire cette histaminolibération [1]. Cette inhibition semble liée à une désensibilisation pharmacologique des récepteurs basophiliques pour ces chimiokines par du RANTES libéré par les plaquettes au cours du rush. Lorsque l'on évalue la production de chimiokines par les cellules mononucléées, une augmentation de production et d'expression de l'ARN messager pour le RANTES est également observée 24 heures à la fin du rush, alors que 45 jours après le début du rush, on constate une diminution générale des chimiokines (RANTES, IL-8 et MCP-1). La désensibilisation accélérée induit donc un relargage immédiat de RANTES par les plaquettes, qui désensibilise les basophiles au RANTES, ce qui pourrait empêcher le relargage d'histamine induit par la production plus tardive de RANTES par les cellules mononucléées. Ce mécanisme constitue un début d'explication à la tolérance clinique observée pendant les premières heures des désensibilisations accélérées.

CONCLUSION

Bien qu'utilisée depuis des dizaines d'années, la désensibilisation ne commence à être mieux comprise sur le plan mécanistique que depuis peu de temps. L'éclairage nouveau de ses mécanismes immunologiques ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques visant à réorienter la réponse immune vers un profil de type Th-1. L'utilisation de peptides reconnaissant des épitopes T permettrait d'éviter la stimulation mastocytaire et d'orienter directement la réponse vers un profil

Th-1. Un essai vient d'être réalisé récemment avec des peptides de l'allergène du chat Fel d 1. Mais si le traitement est efficace, des réactions adverses apparaissent néanmoins. Citons également d'autres essais tels que l'injection d'IFN- γ qui semble peu efficace sauf dans la dermatite atopique, les récepteurs solubles de l'IL-4, les anti-IL-5 ou à plus long terme l'utilisation d'IL-12. Alternativement, d'autres approches utilisant le génie génétique et visant à induire une forte réponse Th-1 pourraient être envisagées telles que l'insertion d'allergènes dans des vecteurs bactériens ou viraux [7].

RÉFÉRENCES

1. Akoum H., Duez C., Vorng H., Wallaert B., Tonnel A.B., Tsicopoulos A. – Rush venom immunotherapy induces *in vivo* basophil desensitization to RANTES. soumis, 1997.
2. Akoum H., Tsicopoulos A., Vorng H., Wallaert B., Dessaint J.P., Joseph M., Hamid Q., Tonnel A.B. – Venom immunotherapy modulates IL-4 and IFN- γ mRNA expression of peripheral T lymphocytes. *Immunology*, 1996, 87, 593-598.
3. Birnbaum J., Charpin D., Vervloet D. – Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 226-230.
4. Daéron M., Malbec O., Latour S., Arock M., Fridman W.H. – Regulation of high affinity IgE receptor-mediated mast cell activation by murine low-affinity IgG receptors. *J. Clin. Invest.*, 1995, 95, 577-585.
5. Evans R., Pence H., Kaplan H., Rocklin R.E. – The effect of immunotherapy on humoral and cellular responses in ragweed hayfever. *J. Clin. Invest.*, 1976, 57, 1378-1385.
6. Golden D.B., Lawrence I.D., Hamilton R.H., Kagey S.A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 386-393.
7. Hsu C.H., Chua K.Y., Tao M.H., Lai Y.L., Wu H.D., Huang S.H., Hsieh K.H. – Immunoprophylaxis of allergen-induced immunoglobulin E synthesis and airways hyperresponsiveness *in vivo* by genetic immunization. *Nature Med.*, 1996, 2, 540-544.
8. Hunt K.J., Valentine M.D., Sobotka A.K., Benton A.W., Amodio F.J., Lichtenstein L.M. – A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 157-161.
9. Jutel M., Müller U.R., Fricker M., Rihs S., Pichler W.J., Dahinden C. – Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 1112-1118.
10. Jutel M., Pichler W.J., Skrbic D., Urwyler A., Dahinden C., Müller U.R. – Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J. Immunol.*, 1995, 154, 4197-4194.
11. McHugh S.M., Deighton J., Stewart A.G., Lachmann P.J., Ewan P.W. – Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 828-838.
12. McHugh S.M., Lavelle B., Kemeny D.M., Patel S., Ewan P.W. – A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 521-532.
13. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. – Two types of murine helper T cell clones. I. definition according to profile of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, 1986, 136, 2348-2354.
14. Norman P.S., Barnes P.J. – Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 1225-1228.
15. Rak S., Björnson A., Hakanson A., Sörenson S., Venge P. – The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 878-888.
16. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. – Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 298-304.
17. Rocklin R.E., Sheffer A.L., Greineder D.K., Melmon K.L. – Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1213-1219.
18. Tsicopoulos A., Hamid Q., Varney V., Sun Ying, Moqbel R., Durham S.R., Kay A.B. – Preferential mRNA expression of Th-1 type cells (IFN- γ IL-2 $^{+}$) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J. Immunol.*, 1992, 148, 2058-2061.
19. Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Wallaert B., Joseph M., Ramon P., Capron A. – A circulating suppressive factor of platelet cytotoxic function after rush immunotherapy in Hymenoptera venom hypersensitivity. *J. Immunol.*, 1989, 142, 2683-2688.
20. Varney V.A., Hamid Q.A., Gaga M., Sun Ying, Jacobson M., Frew A.J., Kay A.B., Durham S.R. – Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 644-651.

