



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2010) xxx-xxx

L'immunothérapie spécifique agit-elle sur l'immunité innée ?

Does specific immunotherapy act on innate immunity?

P. Moingeon^{*}, A. Zimmer, V. Baron-Bodo, L. Van Overtvelt, L. Mascarell

R&D, Stallergènes SA, 6, rue Alexis-de-Tocqueville, 92160 Antony, France

Résumé

L'immunothérapie spécifique (ITS) par voie sous-cutanée ou sublinguale implique plusieurs mécanismes antigène-spécifiques intriqués, à savoir la modulation des réponses T CD4⁺ (stimulation de réponses Th1 et CD4⁺ T régulatrice), et l'induction d'anticorps « bloquants » (IgG4 ou IgA) anti-inflammatoires. L'impact sur l'immunité innée (non spécifique de l'allergène) est à ce jour peu exploré, et pourrait recouvrir un effet direct sur les cellules épithéliales, les cellules dendritiques (CD) et/ou les basophiles/mastocytes. Les cellules épithéliales des muqueuses sont les premières en contact avec l'allergène, et leur réponse à ce stimulus diffère chez les sujets sains et les sujets allergiques. L'ITS impacte la fonction des CD plasmacytoides du sang périphérique (avec induction d'IFN α après engagement de TLR9) et la question reste posée de savoir si elle peut induire un phénotype « tolérigène » chez les CD. À cet égard, nous avons engagé une étude de protéomique visant à identifier des marqueurs moléculaires de CD tolérigènes. L'ITS semble avoir un effet sur l'activation des mastocytes tissulaires et des basophiles sanguins (probablement via une régulation des signaux d'activation). Notre étude récente d'immunothérapie sublinguale chez des patients allergiques au pollen de graminées n'a toutefois pas permis d'établir de corrélation entre l'amélioration des symptômes cliniques et la baisse de l'activation des basophiles dans le sang.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Basophile ; Cellule dendritique ; Cellule épithéliale ; Immunité innée ; Immunothérapie sublinguale ; Tolérance

Abstract

Specific immunotherapy (SIT), whether it be subcutaneous or sublingual, relies upon several intricate antigen-specific immune mechanisms, including the modulation of CD4⁺ T cell responses (stimulation of Th1 and T Reg responses), as well as the induction of anti-inflammatory “blocking” antibodies (IgG4 or IgA). The impact of SIT on innate immunity (i. E. , antigen-independent) has yet to be investigated, but may encompass a direct effect on epithelial cells, dendritic cells (DCs), and/or mast cells and basophils. Mucous epithelial cells are the first to come in contact with allergen, and their response to this stimulus differs between allergic and non-allergic individuals. SIT has been reported to modulate the function of plasmacytoid DCs in the peripheral blood (with induction of IFN α secretion following stimulation with a TLR9 ligand), and the question is raised as to whether SIT can elicit a “tolerogenic” phenotype in DCs. With this in view, we are currently engaged in a proteomic study aiming to identify potential molecular markers of regulatory DCs. SIT appears to have an effect on the activation of tissue mast cells and circulating basophils (probably via regulation of activation signals). Nonetheless, our recent SLIT study in grass pollen allergic patients does not confirm a correlation between clinical efficacy and a decrease in circulating basophil activation.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Innate immunity; Basophils; Dendritic cells; Epithelial cells; Sublingual immunotherapy; Tolerance

1. Modulation de l'immunité adaptative au cours de l'immunothérapie spécifique

L'immunothérapie spécifique (ITS) des allergies respiratoires (par voie sublinguale ou sous-cutanée) agit à la fois sur les mécanismes immuns humoraux et cellulaires impliqués dans la réaction allergique [1]. Ainsi l'ITS induit une

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pmoingeon@stallergenes.fr (P. Moingeon).

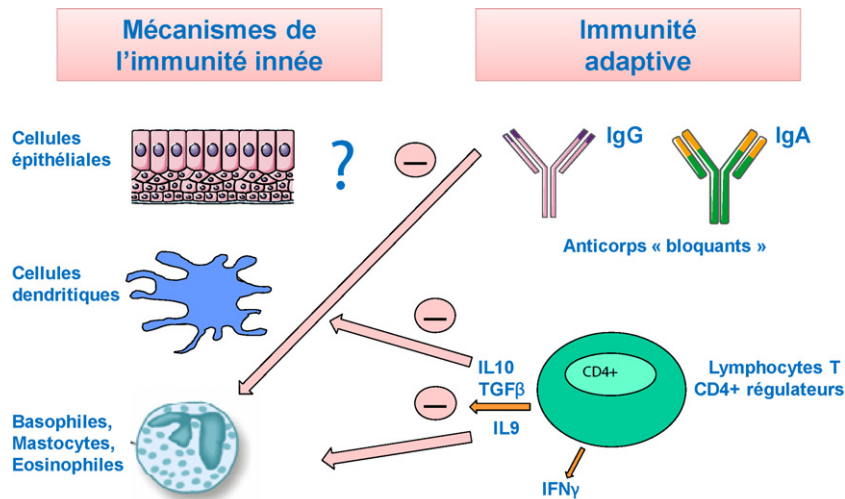


Fig. 1. Impact potentiel de l'immunothérapie spécifique sur l'immunité innée.

L'immunothérapie spécifique a un impact indirect sur l'immunité innée, en particulier via l'induction de lymphocytes T CD4⁺ produisant de l'IL10 et de TGFβ. Ces cytokines vont réduire le recrutement et l'activation des basophiles, mastocytes, eosinophiles au niveau des tissus, ainsi que la capacité des cellules dendritiques à présenter l'allergène aux lymphocytes Th2. De plus, les lymphocytes T régulateurs recrutent les mastocytes et les rendent tolérants via la production d'IL9 [17]. De même, des anticorps « bloquants » spécifiques de l'allergène induits au cours de l'ITS entraînent une baisse de l'activation des basophiles et mastocytes en réponse à l'allergène en engageant les récepteurs de faible affinité pour les IgG (CD32). Un effet direct de l'ITS sur les mécanismes de l'immunité innée reste à documenter.

modulation des réponses T CD4⁺ spécifiques de l'allergène avec une baisse des réponses Th2, et une stimulation de lymphocytes Th1 et T régulateurs. Par ailleurs, l'ITS induit une augmentation de la production d'IgG4 et d'IgA spécifiques de l'allergène avec, en règle générale, un impact plus limité sur la production des IgE. Ces IgG et IgA sont susceptibles d'inhiber la réaction inflammatoire en entrant en compétition avec les IgE vis-à-vis de l'allergène, prévenant ainsi la dégranulation des mastocytes ou la présentation antigénique aux lymphocytes T facilitée par les IgE [1]. Ils peuvent également agir comme des anticorps bloquants en transduisant des signaux inhibiteurs de l'activation des mastocytes et des basophiles (Fig. 1). Ces réponses cellulaires et humorales rendent compte d'un effet de l'ITS sur l'immunité dite adaptative (ou adaptative), c'est-à-dire spécifique de l'antigène, impliquée dans l'établissement d'une réponse immune mémoire. Ces changements induits dans les réponses T CD4⁺ et anticorps ont un effet indirect sur l'immunité innée (Fig. 1). La question reste posée de savoir si l'immunothérapie spécifique peut également exercer un effet direct sur les acteurs de l'immunité innée.

2. Immunité innée

L'immunité innée comprend les mécanismes cellulaires (cellules épithéliales, cellules NK, polynucléaires, cellules dendritiques) et humoraux (complément, peptides antimicrobiens, protéine C réactive, lectines) non spécifiques de l'antigène, qui agissent à la manière d'une première ligne de défense [2-4]. Autrefois considérée comme une réponse immune primitive, l'immunité innée suscite aujourd'hui l'intérêt des immunologistes, car son implication (par exemple sous la forme de cellules capable de capter puis de présenter l'antigène aux lymphocytes T) est critique pour l'induction

d'une réponse immune adaptative, spécifique de l'antigène. À cet égard, les cellules impliquées dans l'immunité innée expriment plusieurs familles de récepteurs (*Toll-like receptors*, *NOD-like receptors*, *RIG-I-like receptors*) capables de réagir à des signaux de danger portés par des agents pathogènes [5]. L'interaction des allergènes avec ces récepteurs reste pour l'essentiel totalement méconnue. Nous nous concentrerons ici sur trois types de cellules impliquées dans la réponse immune innée aux allergènes et susceptibles d'être impactées par l'ITS, à savoir (1) les cellules épithéliales, (2) les cellules dendritiques, (3) les basophiles.

3. L'interaction allergène-cellules épithéliales

L'interaction allergène-cellules épithéliales ainsi que la modification éventuelle de cet interface au cours de l'ITS restent peu étudiées à ce jour. Les cellules épithéliales sont les premières à interagir avec les allergènes, en particulier au niveau des muqueuses. Ces cellules produisent des facteurs tels que le GM-CSF ou le TSLP (thymic stromal lymphopoietin) capables d'attirer les cellules dendritiques et de stimuler une réponse Th2. De plus, ces cellules peuvent éventuellement présenter l'allergène aux lymphocytes T. Une étude récente suggère que la réaction des cellules épithéliales à un allergène respiratoire (ex Bet v 1) varie selon qu'il s'agit de sujets sains ou de sujets allergiques [6]. Ainsi, les cellules épithéliales des muqueuses oculaires et nasales de patients allergiques sont capables de capter efficacement l'allergène via des cavéoles, mais ce mécanisme ne semble pas impliqué chez les sujets sains. En présence de l'allergène, les cellules épithéliales des sujets allergiques subissent une augmentation de l'expression de certaines protéines (ex : dynéine) impliquées dans le transport intracellulaire des protéines [6].

4. ITS et cellules dendritiques

En tant que cellules sentinelles, les cellules dendritiques jouent un rôle clé dans la capture et la présentation de l'allergène aux lymphocytes T CD4⁺ ou CD8⁺. Dans le sang, les principales CD sont les CD myéloïdes et plasmacytoïdes qui sont impliquées dans la mise en œuvre de réponses effectrices. De plus, on trouve dans les muqueuses des cellules de Langerhans, qui semblent davantage programmées pour induire de la tolérance. Par exemple, dans la muqueuse orale, les CD ont une propension à produire de l'IL12 et de l'IL10, et partant à induire des réponses T CD4⁺ de type Th1 et T régulateur [7,8]. L'immunothérapie peut agir sur ces cellules dendritiques de multiples façons :

- en facilitant leur capture de l'allergène, par exemple avec des systèmes de vectorisation mucoadhésifs et/ou particuliers ;
- en transduisant des signaux à l'aide d'adjuvants, afin d'induire un phénotype de CD1 ou CD régulatrices (induisant respectivement des lymphocytes CD4⁺ Th1 ou T Reg).

Au total, L'ITS a donc un effet majeur sur les cellules dendritiques, en impactant les cytokines qu'elles produisent et donc le contexte dans lequel ces cellules présentent l'allergène aux lymphocytes T. Dans ce même registre, l'immunothérapie par voie sous-cutanée chez des patients allergiques aux acariens semble moduler de façon significative les CD plasmacytoïdes du sang circulant, induisant une production accrue d'IFN α après engagement de TLR9 [9,10]. La question est par ailleurs posée de savoir si l'immunothérapie peut agir directement sur les cellules dendritiques, pour induire des facteurs de transcription (GILZ), des activités enzymatiques (RALDH1, RALDH2, IDO) ou des molécules de surface (ILT2, ILT3, ILT4, B7-H1) associées à une fonction tolérigène.

5. ITS et basophiles du sang circulant

Le test d'activation des basophiles du sang circulant (basé sur la détection des antigènes CD63 ou CD203c en cytofluorométrie) en réponse aux allergènes est utilisé en routine en vue du diagnostic des allergies [11]. Plusieurs études ont montré des changements dans l'activation des basophiles sanguins suite à une immunothérapie spécifique (par voie sous-cutanée au venin d'hyménoptère ou par voie orale à la cacahouette) [12,13]. Ces modifications sont classiquement perceptibles au bout de quatre à six mois. Toutefois, certains protocoles de désensibilisation accélérée (rush immunothérapie) ont un effet rapide sur l'activation des basophiles sanguins (probablement via une régulation des signaux d'activation) [14,15]. Notre étude récente d'immunothérapie sublinguale chez des patients allergiques au pollen de graminées [16] n'a toutefois pas permis d'établir de corrélation entre la baisse des symptômes cliniques observés chez certains patients et une baisse de l'activation des basophiles dans le sang en réponse à l'allergène. Une interprétation possible de ces résultats est que l'immunothérapie a un effet – direct ou indirect – sur les

mastocytes des tissus ciblés (ex : muqueuses respiratoires), mais que le niveau d'activation des basophiles circulant ne constitue pas un marqueur de ces changements [17].

6. Conclusions

La compréhension de l'impact de l'ITS sur l'immunité innée passe par une meilleure compréhension de l'interaction allergène-cellules présentatrice de l'antigène ainsi que de l'interface immunité innée et adaptative au niveau systémique et mucosal. Indépendamment de tout effet potentiel sur l'immunité innée, l'implication de l'immunité adaptative spécifique de l'allergène est critique pour sous-tendre l'efficacité clinique à long terme de l'ITS, car ce sont ces mécanismes immuns spécifiques de l'allergène qui établissent une réponse immunitaire mémoire efficace.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Références

- [1] Durham SR, Till SJ. Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:157–64.
- [2] Turvey SE, Broide DH. Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010 [doi:10.1016].
- [3] Schröder N. The role of innate immunity in the pathogenesis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:38–43.
- [4] Metz M, Maurer M. Innate immunity and allergy in the skin. *Curr Opin in Immunol* 2009;21:687–93.
- [5] Creagh EM, O'Neill LAJ. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends in Immunology* 2006;27:8.
- [6] Mattila P, Renkonen J, Toppila-Salmi S, Parviainen V, Joensuu S, Alff-Tuomala S, et al. Time-series nasal epithelial transcriptomics during natural pollen exposure in healthy subjects and allergic patients. *Allergy* 2010;64:175–83.
- [7] Allam JP, Bieber T, Novak N. Dendritic cells as potential targets for mucosal immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:1–4.
- [8] Mascarell L, Lombardi V, Louise A, Saint-Lu N, Chabre H, Moussu H, et al. Oral dendritic cells mediate antigen-specific tolerance by stimulating Th1 and regulatory CD4⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:603–9.
- [9] Bellinghausem I. Modification of the innate immune function of dendritic cells by allergen-specific immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2009;40:12–4.
- [10] Tversky JR, Bieneman AP, Chichester KL, Hamilton RG, Schroeder JT. Subcutaneous allergen immunotherapy restores human dendritic cell innate immune function. *Clin Exp Allergy* 2009;40:94–102.
- [11] Ebo DG, Sainte-Laudy J, Bridts CH, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, et al. Flow-assisted allergy diagnosis : current applications and future perspectives. *Allergy* 2006;61:1028–39.
- [12] Ebo DG, Mertens CH, Hagendorens MM, Schuerwegh AJ, Beirens LMN, Bridts CH, et al. Flow-assisted quantification of *in vitro* activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Clinical cytometry* 2007;72B:196–209.
- [13] Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292–300.
- [14] Plewako H, Wosinska K, Arvidsson M, Bjorkander J, Skov PS, Hakanson L, et al. Basophil interleukin 4 and interleukin B production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:346–55.

- [15] Nagao M, Hiraguchi Y, Hosoki K, Tokuda R, Usui T, Masuda S, et al. Allergen-induced basophil CD203c expressions as a biomaker for rush immunotherapy in patients with japanese cedar pollinosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:47–53.
- [16] Horak F, Ziegelmayer P, Ziegelmayer R, Lemell P, Devillier P, Montagut A, et al. Early onset of action of a 5-grass-pollen 300-IR sublingual immunotherapy tablet evaluated in an allergen challenge chamber. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:471–7.
- [17] Lu LF, Lind EF, Gondek DC, Bennett KA, Gleeson MW, Pino-Lagos K, et al. Mast cells are essential intermediaries in regulatory T-cell tolerance. *Nature* 2006;442:997–1002.