

Mécanismes physiopathologiques de l'allergie alimentaire

Ch. DUPONT

RÉSUMÉ

Les antigènes intacts ou partiellement digérés traversent la barrière muqueuse intestinale et rencontrent le tissu lymphoïde associé à l'intestin, réseau immunitaire extrêmement évolué qui protège contre les agents pathogènes et prévient les réactions immunes envers les antigènes nutritionnels. La capacité de l'intestin de ne pas réagir contre ces antigènes, qui pourtant traversent la muqueuse intestinale, est considérée comme le résultat d'un phénomène actif, la tolérance orale, état de non réponse immunologique systémique, spécifique à l'administration orale des antigènes. L'allergie alimentaire est une réponse immunitaire aberrante à des antigènes comme le lait de vache ou l'œuf, réalisant des tableaux cliniques variés.

MOTS-CLÉS : Antigènes – Allergie alimentaire.

SUMMARY

Pathophysiological mechanisms of food allergy. – Intact or partially digested antigens cross the intestinal mucosal barrier and encounter the intestine-associated lymphoid tissue, an extremely advanced immune network which protects against pathogens and prevents immune reactions directed against food antigens. The capacity of the intestine not to react to these antigens, despite the fact that they cross the intestinal mucosa, is considered to be due an active phenomenon, oral tolerance, a state of systemic immunological non-response, specific to oral administration of antigens. Food allergy is an aberrant immune response to antigens such as cow's milk or eggs, with various clinical presentations.

KEY-WORDS : Antigens – Food allergy.

Des antigènes intacts ou partiellement digérés traversent la barrière muqueuse intestinale et rencontrent le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT), réseau immunitaire extrêmement évolué qui protège contre les agents pathogènes ingérés et prévient les réactions immunes envers les antigènes nutritionnels.

La capacité de l'intestin de ne pas réagir en présence d'antigènes nutritionnels, qui pourtant tra-

versent la muqueuse intestinale, est considérée actuellement comme le résultat d'un phénomène actif, la tolérance orale. Celle-ci est un état de non-réponse immunologique systémique aux antigènes protéiques, spécifique à l'administration orale de ces antigènes.

Le mot allergie provient d'un terme grec signifiant altération de réactivité, incluant ainsi tous les mécanismes d'hypersensibilité immune.

Service de Pédiatrie C, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, 74-82, av. Denfert-Rochereau, 75674 PARIS Cedex 14.

Tirés à part : Dr Ch. Dupont.

DUPONT Ch. – Mécanismes physiopathologiques de l'allergie alimentaire. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (8), 1046-1051.

L'allergie alimentaire est une réponse immunitaire aberrante à l'administration orale d'antigènes alimentaires comme par exemple les protéines du lait de vache (PLV) ou l'œuf. La réactivité clinique est alors le témoin d'un déséquilibre, le processus allergique prenant le pas sur le phénomène de tolérance orale. L'allergie alimentaire peut se traduire par des symptômes gastro-intestinaux, cutanés et respiratoires, est souvent la première manifestation de la maladie allergique [7] et peut s'exprimer en réponse à des aliments tels que les œufs, le lait, les légumineuses, les fruits de mer, les céréales, la viande, même à l'état de traces passant dans le lait maternel [8] ou après dégradation industrielle partielle [9].

LES PARTICULARITÉS DE L'ÉPITHÉLIUM DIGESTIF

La fonction immune des entérocytes

L'entérocyte est le lieu de passage des IgA dimériques vers la lumière intestinale. De plus, la cellule M du dôme folliculaire et l'entérocyte, comme les macrophages et les cellules dendritiques, jouent un rôle dans la présentation de l'antigène aux cellules immunologiquement compétentes [13].

Les cellules épithéliales de l'intestin grêle expriment les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II [1], ce qui suggère une fonction de présentation de l'antigène. Chez l'homme, les molécules de classe II, absentes de l'épithélium pendant le développement fœtal et la période néonatale apparaissent à la surface entérocytaire une semaine après la naissance. L'expression, maximale vers l'âge de un mois, reste relativement faible, limitée à l'intestin grêle, de façon semble-t-il constitutive, mais peut être modulée et plus particulièrement augmentée dans certaines situations pathologiques comme la maladie cœliaque [1].

Les cellules M, entérocytes transformés sous l'action des lymphocytes de la plaque de Peyer [26], sont dépourvues de lysosomes et capables d'endocytose. Elles transportent des macromolécules ou des micro-organismes jusqu'au tissu lymphoïde sous-jacent sans les dégrader et possèdent de nombreux prolongements membranaires entourant des lymphocytes intra-épithéliaux, des lymphocytes B et des mastocytes.

La présentation de l'antigène

C'est préférentiellement au niveau des cellules M que s'effectue le passage de l'antigène, également possible en tout point de l'épithélium intestinal. Dans la sous-muqueuse, l'antigène est phagocyté par une cellule lymphoïde ou absorbé par

des macrophages ou des cellules dendritiques. Il est probable que les cellules dendritiques, après avoir capté l'antigène dans l'épithélium intestinal, migrent à travers la sous-muqueuse vers les nodules lymphoïdes mésentériques où elles entrent en interaction avec les lymphocytes T [40].

Rôle de la perméabilité intestinale

L'étude de l'absorption des macromolécules protéiques *in vivo* à l'aide d'ovalbumine, de bêta-lactoglobuline et d'alpha-lactalbumine humaine [24] montre que chez l'enfant, il n'y a pas de relation entre le passage de ces macromolécules dans la circulation sanguine et la survenue ou non de symptômes cliniques [39]. L'absorption des macromolécules protéiques peut être aussi étudiée *in vitro* sur des biopsies ou des modèles de cellules épithéliales en culture. Cette absorption se révèle un phénomène constant, quantifiable au niveau de l'entérocyte normal [18] et accentué dans certaines situations comme l'allergie aux PLV [19].

Le passage de protéines alimentaires intactes au travers de la barrière intestinale, nécessaire à la reconnaissance immunologique, contribue donc à l'établissement d'un état de tolérance ou d'exclusion immunologiques selon qu'il s'accompagne ou non de manifestations cliniques.

MÉCANISMES MOLÉCULAIRES ET CELLULAIRES DE L'ALLERGIE ALIMENTAIRE

La réaction allergique

Les mécanismes de l'allergie sont nombreux. Le type I, réaginique, est volontiers en cause en cas d'allergie alimentaire, dépendant donc principalement de l'existence d'IgE spécifiques. Toutefois la diversité des tableaux biologiques suggère que les désordres immuns débordent les seules IgE, lesquelles sont indétectables chez le petit enfant lorsque les manifestations digestives de l'allergie alimentaire dominent. L'allergie alimentaire apparaît d'ailleurs chez le jeune enfant moins comme une réactivité réaginique que comme une insuffisance de tolérance digestive de peptides tolérés chez les sujets sains. Ce phénomène suggère donc, en marge ou en association avec l'hypersensibilité réaginique, une insuffisance de tolérance orale.

L'allergène qui entre dans l'organisme au travers du tractus gastro-intestinal, première ligne de défense contre les éléments étrangers, interagit avec 4 groupes cellulaires, les cellules présentatrices de l'antigène, macrophages et cellules dendritiques, les lymphocytes T et B et les mastocytes.

L'allergène est d'abord internalisé, dégradé par des cellules présentatrices de l'antigène puis présenté aux lymphocytes T. Les lymphocytes T sont CD4+, helper, eux-mêmes de types Th1 (sécrétion d'IL2 et interféron gamma) ou Th2 (IL4, IL5, IL6 et IL10), ou CD8+. Les lymphocytes T helper CD4+ Th2 activent les cellules B sécrétant les anticorps. Les lymphocytes T CD8+ tuent les cellules cibles infectées par un pathogène cytosolique ou freinent la réponse immune.

La plupart des lymphocytes T CD4+ reconnaissent les antigènes dégradés en association avec le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) de classe II sur la surface des cellules présentatrices de l'antigène, via le récepteur de la cellule T (TCR). La formation d'un complexe par ces 3 différentes molécules est une réaction clé de la réponse allergique.

Les cellules T activées coopèrent avec les cellules B stimulées au travers d'une interaction directe cellule/cellule et de la sécrétion de cytokines qui promeuvent leur prolifération et différenciation en cellules productrices d'IgE. L'IgE se fixe sur un récepteur mastocytaire et lorsque l'allergène se lie aux IgE de la surface cellulaire, le mastocyte stimulé se dégranule et libère les médiateurs chimique, responsables du symptôme allergique.

Les lymphocytes de la réaction allergique

Le rôle des lymphocytes T et B et des anticorps, tous potentiellement impliqués dans la réaction allergique, a été abordé par l'établissement de lignées de cellules mononucléées périphériques de patients atteints d'allergie aux PLV stimulées par l' α s1-caséine, allergène majeur du lait de vache [25, 35]. Ces lignées ont révélé d'une part un taux élevé de lymphocytes T CD8+ [35] et d'autre part une sécrétion d'interféron gamma aussi bien que d'IL4. Ainsi des lymphocytes T CD8+ spécifiques de l' α s1-caséine comme des lymphocytes T CD4+ sont primés par la stimulation par l' α s1-caséine chez les enfants allergiques aux PLV. Les deux types cellulaires pourraient donc jouer un rôle dans le début, la progression et/ou la guérison de l'allergie aux PLV. La réponse lymphocytaire CD8+ semble particulière aux patients allergiques aux PLV puisque dans le cas d'allergie aux acariens, au pollen ou à l'œuf, les seules lignées réactives à l'allergène observées étaient CD4+.

Les déterminants antigéniques des lymphocytes T et B

La localisation des déterminants ou épitopes (régions de l'antigène qui participent à la formation du complexe avec la cellule présentatrice de l'antigène et le TCR) de l' α s1-caséine a été recherchée chez la souris par test de prolifération lymphocytaire analysant la réactivité à divers peptides

courts chevauchant la totalité de la macromolécule [14, 42]. Seules des régions limitées sont reconnues par les lymphocytes T. Ces régions varient selon la souche de souris testée, chacune d'entre elles possédant un type distinct de MHC et enfin la puissance de la réaction varie également selon le déterminant. Ces déterminants antigéniques pourraient présenter des séquences communes comme il a été observé chez un patient allergique aux PLV sur des lymphocytes T réagissant à l' α s1-caséine [25].

Les épitopes des lymphocytes B sont les régions restreintes de la molécule antigénique reconnues par les sites de combinaison ou paratopes des immunoglobulines. Ils sont composés de 15-22 acides aminés. L'utilisation de peptides synthétiques chez des patients allergiques a montré qu'une seule région limitée de l' α s1-caséine (181-199) a été reconnue par les IgE [25]. Par contraste les déterminants reconnus par les immunoglobulines G (Ig1 et IgG 4) étaient répartis de façon beaucoup plus extensive sur l'ensemble de la molécule d' α s1-caséine.

Divers types de relations sont nécessaires dans l'interaction entre les lymphocytes T et B, comme la communauté d'épitopes. L'utilisation chez la souris de peptides synthétiques chevauchants de la caséine a montré que ceux qui contiennent les déterminants T et B de la caséine induisent de nombreux anticorps interagissant avec la protéine native. La plupart des peptides qui n'induisaient pas de réponse anticorps ne contenaient pas de déterminant T [14, 42]. La présence contiguë de déterminants T et B sur un antigène pourrait donc avoir un effet favorisant ou être essentielle dans l'induction d'une réponse anticorps.

La modulation de la réaction allergique par la manipulation des déterminants des cellules T.

Pour réduire l'allergénicité des composants alimentaires, il est possible de digérer les protéines antigéniques avec une protéase, qui dégrade les déterminants antigéniques. Cette manipulation est à la base de formules alimentaires infantiles à base de PLV disponibles sur le marché. Ces produits ne préviennent pas toujours une réaction allergique, ce qui souligne l'importance de stratégies alternatives. L'une d'entre elles pourrait être la fabrication de protéines modifiées par mutagenèse dirigée sur certains sites. A titre d'exemple, il est généralement accepté que la réponse des cellules T est inhibée par des analogues du peptide antigénique présentant une substitution au niveau de la séquence impliquée dans le contact avec le TCR [10, 36]. Ces analogues appelés antagonistes seraient un outil nouveau et puissant dans une approche spécifique de l'antigène au cours des affections allergiques ou auto-immunes.

LA TOLÉRANCE ORALE

La tolérance orale est la tolérance immune périphérique induite par l'antigène ingéré oralement : l'administration orale préalable de l'antigène réduit la réponse aux manœuvres de sensibilisation.

Les cellules de la tolérance orale

La tolérance orale, qui semble propre au système muqueux, est probablement le résultat de l'interaction des diverses cellules du GALT, de l'épithélium aux lymphocytes intra-épithéliaux ou de la lamina propria. La nature des lymphocytes impliqués dans la tolérance orale reste pour l'instant mal connue. Chez la souris, le transfert de sous-populations lymphocytaires de souris tolérées oralement à des souris SCID ou nude, respectivement dépourvues des cellules T et B ou des cellules T seules, induit une tolérance orale [21], qui semble maintenue principalement par des cellules CD4+.

L'inhibition sélective de la réponse Th1 par opposition à la réponse Th2 peut être analysée après administration orale d'antigènes chez la souris. L'administration orale de faibles doses de caséine induit l'expression de cellules spléniques sécrétant de l'IL2 et de l'IFN gamma mais non de l'IL4, de l'IL10 ou du TGF β . L'administration orale de fortes doses d'antigènes réduit considérablement la production d'IL2 et d'IFN gamma.

Le rôle des lymphocytes T CD8+ dans l'induction de la tolérance orale est également possible. La plupart des lymphocytes T CD8+ reconnaissent les antigènes endogènes dans le contexte de MHC de classe 1. Les autres sont impliqués dans la protection de l'hôte contre les affections virales et dans la réaction du greffon contre l'hôte. Les lymphocytes T CD8+ jouent un rôle important de contrôle du système immunitaire [22, 29]. Les clones cellulaires de lymphocytes T CD8+ chez l'animal expérimental toléré pour la caséine produisent des quantités considérables de TGF β , par opposition aux animaux témoins, suggérant qu'ils puissent participer à l'induction d'une tolérance orale au travers d'une suppression active (*vide infra*).

Les mécanismes cellulaires

Trois mécanismes cellulaires sont impliqués dans la tolérance induite envers les antigènes, l'anergie clonale, la suppression active et la délétion clonale. L'anergie est un état de non-réponse des lymphocytes T caractérisé par l'absence de prolifération, de production d'IL2 et la diminution de l'expression des récepteurs de l'IL2 [41]. La suppression active est un état de non-réponse lym-

phocytaire T induite par l'action de cellules régulatrices sécrétant des facteurs inhibiteurs comme le TGF β et l'IL10, à la suite d'une stimulation spécifique de l'antigène [44, 34]. Lors de la délétion clonale les cellules sont détruites sélectivement via un mécanisme spécifique comme l'apoptose.

La tolérance orale serait due à un phénomène d'anergie ou de suppression active, en fonction notamment de la quantité d'antigènes ingérée. Des petites doses d'antigènes favoriseraient la suppression active et les fortes doses une anergie. Chez la souris, l'ingestion *ad libitum* de caséine induit une tolérance orale par un mécanisme d'anergie. Dans ce modèle, les lymphocytes T CD4+ plus des souris tolérantes inhibent l'activité helper des lymphocytes CD4+ intacts [21]. Les diverses formes de tolérance orale ne sont pas mutuellement exclusives et peuvent survenir de façon simultanée [44].

Dans les modèles auto-immuns murins la suppression active est le mécanisme primaire de tolérance orale [44]. Les cellules régulatrices générées dans la souris tolérante sont CD8+ ou CD4+ et agiraient via la sécrétion de cytokines down-régulatrices non spécifiques de l'antigène ou de la sécrétion de TGF β spécifique d'antigène.

Structure et quantité des antigènes

La relation entre la structure des antigènes et l'induction d'une tolérance orale est recherchée notamment par l'administration de certaines protéines dénaturées [15] et de peptides qui semblent induire une tolérance de la protéine native. Il est possible qu'à l'opposé certains déterminants de la molécule allergénique soient de puissants stimulants de la réaction allergique et peu ou pas efficaces pour l'induction d'une tolérance orale. L'utilisation de peptides sélectionnés dans l'institution d'une tolérance orale reste actuellement toutefois du domaine expérimental.

LA MUQUEUSE AU COURS DE LA RÉPONSE ALLERGIQUE

Après la première phase de mémorisation, la nature de la réaction allergique déclenchée par l'ingestion de l'allergène varie selon les sujets et les âges.

L'allergie de type 1, faisant appel aux IgE et à l'activation des mastocytes, ne domine pas durant la première année de vie et lorsque les manifestations cliniques sont essentiellement digestives [3, 17]. Ceci change lorsque l'enfant grandit et lorsque s'associent des manifestations générales (anaphylaxie) ou cutanées (dermatite atopique). C'est alors

la reconnaissance spécifique de l'antigène par les fragments Fab des IgE liées aux récepteurs de haute affinité présents à la surface des mastocytes et des basophiles qui déclenche la libération des médiateurs.

Processus inflammatoires

Le contact allergique libère de l'histamine, comme l'a montré une étude sur des biopsies de muqueuse duodénale prélevée chez des enfants allergiques [2]. Cette libération pourrait être liée à l'activation des mastocytes muqueux et s'accompagner de celle de protéases [37, 28].

Au cours des processus inflammatoires intestinaux, la libération de PAF est suffisante pour que ce médiateur puisse être dosé dans les selles [12]. L'action du PAF sur la motricité intestinale, partiellement relayée par les radicaux libres et les prostaglandines E2 est en partie responsable de l'accélération des phénomènes moteurs au cours de la diarrhée [38].

Processus sécrétoires

Les kinines, libérées par les cellules immunitaires de la sous-muqueuse au cours de l'inflammation pourraient augmenter la sécrétion hydrochlorée intestinale comme le suggèrent des études animales [16].

L'anaphylaxie intestinale augmente la décharge de mucine par les cellules caliciformes [27] : la décharge d'histamine par les mastocytes médiée par les IgE augmente la libération de mucus. La production de lymphokines et d'histamine au cours de la réaction inflammatoire est aussi susceptible d'augmenter la production de mucus par les cellules caliciformes. Les complexes immuns eux-mêmes pourraient agir directement sur la cellule à mucus.

Chez le rat, l'augmentation du nombre des cellules cryptiques, générant une augmentation de l'activité sécrétoire, survient après stimulation des lymphocytes T de la lamina propria [6]. D'autres

substances sécrétées par les lymphocytes T activés au cours de la réaction immunitaire de la diarrhée peuvent au contraire diminuer la sécrétion hydrochlorée par les cellules cryptiques : l'excrétion chlorée induite par la toxine cholérique sur des cellules cryptiques est significativement diminuée par le traitement préalable de ces entérocytes par de l'interféron gamma [23].

Processus cytotoxiques

Dans les phénomènes de toxicité entérocytaire, les spécificités HLA de classe II pourraient intervenir, notamment chez les sujets porteurs de certains déterminants HLA-DR [32].

L'interféron gamma, produit par les lymphocytes intestinaux au cours de l'inflammation module l'expression des antigènes de membrane ainsi que les récepteurs des IgA et des IgM sur la membrane apicale des entérocytes [5, 43].

La libération de cytokines telles que le TNF alpha et l'interféron gamma par la stimulation lymphocytaire exerce un effet cytotoxique sur des cellules épithéliales intestinales en culture [31, 30, 11]. Une libération de TNF alpha est mise en évidence au niveau des cellules mononucléées périphériques par le contact avec des PLV [20] selon un processus dont la sensibilité décroît lorsque la maladie s'atténue [4]. Cette libération est retrouvée par dosage dans les selles au cours de tests de provocation alimentaires lors de l'allergie aux PLV [33], confirmant que l'activation des cellules mononucléées pourrait être responsable au moins en partie des lésions histologiques de l'allergie alimentaire.

En conclusion, l'allergie alimentaire pourrait résulter d'un déséquilibre entre une réaction allergique et les mécanismes de tolérance, phénomène actif propre aux antigènes ingérés par voie digestive. Le caractère essentiellement transitoire de cette affection chez l'enfant pourrait témoigner de la mise en place de cette tolérance. L'allergie est par ailleurs très dépendante de la nature des antigènes, dont l'étude semble un élément clé des progrès thérapeutiques envisageables.

RÉFÉRENCES

1. Arnaud-Battandier F., Cerf-Bensussan N., Amsellem R., Schmitz J. – Increased HLA-DR expression by enterocytes in children with celiac disease. *Gastroenterology*, 1986, 91, 1206-1212.
2. Baenkler H.W., Lux G. – Antigen-induced histamin release from duodenal biopsy in gastro-intestinal food allergy. *Ann. Allergy*, 1989, 62, 449-452.
3. Basuyau J.P., Mallet E., Lenormand J.J., Brunelle P.H., Ménibus C.H. de. – IgE sériques chez les nourrissons normaux et intolérants aux protéines du lait de vache. *Presse Méd.*, 1980, 9, 591-594.
4. Benlounes N., Dupont C., Candahl C., Blaton M.A., Darmon N., Desjeux J.-F., Heyman M. – The threshold for immune cell reactivity to milk antigens decreases in cow's milk allergy with intestinal symptoms. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 781-789.
5. Cerf-Bensussan N., Quaroni A., Kurnick J.T., Bahna K. – Intraepithelial lymphocytes modulate Ia expression by intestinal epithelial cells. *J. Immunol.*, 1984, 132, 2244.
6. Da Cunha Ferreira R., Forsyth L.E., Richman P.I., Wells C., Spencer J.O., Mac Donald T.T. – Changes in the rate of crypt epithelial cell proliferation and mucosal morphology induced by a T-cell mediated response in human small intestine. *Gastroenterology*, 1990, 98, 1255-1263.
7. De Boissieu D., Dupont C. – Repeated episodes of shock due to food sensitisation. *Lancet*, 1996, 348, 545-546.
8. De Boissieu D., Matarazzo P., Rocchiccioli F., Dupont C. – Multiple food allergy: a possible diagnosis in breastfed infants. *Acta Paediatr.*, 1997, 86, 1042-1046.

9. De Boissieu D., Matarazzo P., Dupont C. – Allergy to extensively hydrolyzed cow's milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid based formula. *J. Pediatr.* (in press).
10. De Magistris M.T., Alexander J., Coggeshall M., Altman A., Gaeta F.C., Grey H.M., Sette A. – Antigen analog-major histocompatibility complexes act as antagonists of the T cell receptor. *Cell*, 1992, 68, 625-634.
11. Deem R.L., Shanahan F., Targan S.R. – Triggered human mucosal T cells release tumour necrosis factor-alpha and interferon gamma which kill human colonic epithelial cells. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, 83, 79-84.
12. Denizot Y., Chaussade S., Nathan N., Colombel J.F., Bossant M.J., Cherouki N., Benveniste J., Couturier D. – Paf-acether and acetylhydrolase in stool of patients with Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*, 1992, 37, 432-437.
13. Doe W.F. – The intestinal immune system. *Gut*, 1989, 30, 1679-1685.
14. Enomoto A., Shon D.H., Aoki Y., Yamauchi K., Kaminogawa S. – Antibodies raised against peptide fragments of bovine alpha s1-casein cross-react with the intact protein only when the peptides contain both B and T cell determinants. *Mol. Immunol.*, 1990, 27, 581-586.
15. Enomoto A., Konishi M., Hachimura S., Kaminogawa S. – Milk whey protein fed as a constituent of the diet induced both oral tolerance and a systemic humoral response, while heat-denatured whey protein induced only oral tolerance. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1993, 66, 136-142.
16. Gaginella T.S., Kachur J.F. – Kinins as mediator of gastrointestinal secretion. *Am. J. Physiol.*, 1989, 256, G1-G15.
17. Halpern G.M. et al. – Non-IgE antibody mediated mechanisms in food allergy. *Ann. Allergy*, 1987, 58, 14-27.
18. Heyman E., Crain-Denoyelle A.M., Kumar Nath S., Desjeux J.F. – Quantification of protein transcytosis in the human colon carcinoma cell line CaCo-2. *J. Cell Physiol.*, 1990, 143, 391-395.
19. Heyman E., 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.
20. Heyman M., Darmon N., Dupont C., Dugas B., Hirribaren A., Bleton M.A., Desjeux J.F. – Mononuclear blood cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology*, 1994, 106, 1514-1523.
21. Hirahara K., Hisatsune T., Nishijima K., Kato H., Shiho O., Kaminogawa S. – CD4+ T cells anergized by high dose feeding establish oral tolerance to antibody responses when transferred in SCID and nude mice. *J. Immunol.*, 1995, 154, 6238-6245.
22. Hisatsune T., Nishijima K., Kohyama M., Kato H., Kaminogawa S. – CD8+ T cells specific to the exogenous antigen. Mode of antigen recognition and possible implication in immunosuppression. *J. Immunol.*, 1995, 154, 88-96.
23. Holmgren J., Fryklund J., Larsson H. – Gamma interferon mediated down regulation of electrolyte secretion by intestinal epithelial cells: a local immune mechanism. *Scand. J. Immunol.*, 1989, 30, 499-503.
24. Jakobsson I. – Gut absorption of macromolecules. A short communication. In Food Allergy (Eberhard Schmidt ed.) Nestlé Nutrition workshop series 17, 1988, Raven Press, New York.
25. Kaminogawa S. – Food allergy, oral tolerance and immunomodulation- Their molecular and cellular mechanisms. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 1996, 60, 1749-1756.
26. Kernéis S., Bogdanova A., Kraenbuhl J.P., Pringault E. – Conversion by Peyer's patch lymphocytes of human enterocytes into M cells that transport bacteria. *Science*, 1997, 277, 949-951.
27. Lake A.M., Bloch K.J., Sinclair K.J., Walker W.A. – Anaphylactic release of intestinal goblet cell mucus. *Immunology*, 1979, 39, 173-178.
28. Lavo B., Knudson L., Loof L., Odland B., Venge P., Hällgren R. – Challenge with gliadin induces eosinophil and mast cell activation in the jejunum of patients with celiac disease. *Am. J. Med.*, 1989, 87.
29. Lipford G.B., Hoffman M., Wagner H., Heeg K. – Primary *in vivo* responses to ovalbumin. Probing the predictive value of the Kb binding motif. *J. Immunol.*, 1993, 150, 1212-1222.
30. Mac Donald T.T., Hutchings P., Choy M.Y., Murch S., Cooke A. – Tumour necrosis factor-alpha and interferon gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, 81, 301-305.
31. Mac Donald T.T., Spencer J. – Evidence that activated mucosal T cells play a role in the pathogenesis of enteropathy in human small intestine. *J. Exp. Med.*, 1988, 167, 1341-1349.
32. Mac Donald T.T. – The role of activated T lymphocytes in gastrointestinal disease. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 247-252.
33. Matarazzo P., Kapel N., Guérin S., De Boissieu D., Georges P., Gobert J.G., Dupont C. – Tumor necrosis factor alpha, faecal marker of food allergy in children with intestinal symptoms. 30th ESPGAN Annual Meeting, Thessaloniki, Greece, may 1997. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1997, 24, 467 (abstract).
34. Miller A., Lider O., Roberts A.B., Sporn M.B., Weiner H.L. – Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both *in vitro* and *in vivo* immune responses by the release of transforming growth factor beta after antigen-specific triggering. *Proc. Natl Acad. Sci. (USA)*, 1992, 89, 421-425.
35. Nakajima H., Hachimura S., Nishiwaki S., Katsuki T., Shimojo N., Ametani A., Kohno Y., Kaminogawa S. – Establishment and characterization of alpha s1-casein-specific T-cell lines from patients allergic to cow's milk : unexpected higher frequency of CD8+ T-cell lines. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1342-1349.
36. Ostrov D., Krieger J., Sidney J., Sette A., Concannon P. – T cell receptor antagonism mediated by interaction between T cell receptor junctional residues and peptide antigen analogues. *J. Immunol.*, 1993, 150, 4277-4283.
37. Patrick M.K., Dunn I.J., Buret A., Miler H.R.P., Huntley J.F., Gibson S., Gall D.G. – Mast cell protease release and mucosal ultra-structure during intestinal anaphylaxis in the rat. *Gastroenterology*, 1988, 94, 1-9.
38. Pons L., Droix-Lefaix M.T., Braquet P., Bueno L. – Role of free radicals and platelet activating factor in the genesis of intestinal motor disturbances induced by E. Coli endotoxins in rats. *Gastroenterology*, 1991, 100, 946-953.
39. Powell G.K., Mc Donald P.J., Van Sickle G.J., Goldblum R. – Absorption of food protein antigen in infants with food protein-induced enterocolitis. *Dig. Dis. Sci.*, 1989, 34, 781-788.
40. Revillard J.P., Lafont S., Kaiserlian D. – Regulation of mucosal immunity: an overview with special emphasis on secretory IgA production and oral tolerance. In : Schmidt E. éd., Food Allergy, Nestlé Nutrition Workshop Series, Raven Press, 1988, 17, 35-50.
41. Schwartz R.H. – A cell culture model for T lymphocyte clonal anergy. *Science*, 1990, 248, 1349-1356.
42. Shon D.H., Enomoto A., Yamauchi K., Kaminogawa S. – Antibodies raised against peptide fragments of bovine alpha s1-casein cross-react with the native protein, but recognize sites distinct from the determinants on the protein. *Eur. J. Immunol.*, 1991, 21, 1475-1480.
43. Sollid L.M., Brandzaeg P., Markussen G., Thorsby E. – Interferon gamma enhances expression of secretory component epithelial receptor for polymeric immunoglobulins. *J. Immunol.*, 1987, 138, 4303.
44. Weiner H.L. – Oral tolerance. *Proc. Natl Acad. Sci. (USA)*, 1994, 91, 10762-10765.

