REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

# Tolérance orale en allergie de contact

M. BAGOT

Chez le cobaye et la souris, il a été montré que l'ingestion de nickel (Ni) per os peut induire un état de tolérance spécifique, se traduisant par l'absence de réactions de sensibilisation de contact après application épicutanée de sulfate de nickel [12, 13]. Cet état de tolérance peut être transmis par l'injection de cellules lymphoïdes d'un animal à un autre [12].

Chez l'homme, les effets du percement des oreilles et de la présence d'appareils othodontiques buccaux sur la sensibilisation au nickel ont été étudiés sur un groupe de 2176 patients [11]. Les résultats montrent que le percement des oreilles augmente le pourcentage des sensibilisations au nickel, alors que l'ingestion de nickel secondaire à la présence d'un appareil othodontique diminue la fréquence de sensibilisation. Dans cette étude, les pourcentages de sensibilisations à d'autres allergènes, en particulier les parfums, n'étaient pas modifiés. Deux études en double insu, ayant chacune inclus 24 patients, ont testé l'effet de deux protocoles de désensibilisation au nickel per os. Ces études ont montré que l'ingestion quotidienne de 0,5 mg de sulfate de nickel était sans efficacité, alors que l'ingestion de 5 mg de sulfate de nickel une fois par semaine pendant six semaines pouvait induire une diminution des tests épicutanés quantitatifs spécifiques du nickel [9]. Dans une étude pilote ouverte ayant porté sur 10 patients, nous avons montré que l'administration de nickel per os entraîne une diminution des proliférations lymphocytaires spécifiques et du nombre de lymphocytes répondeurs dans le sang [1].

Les modifications cliniques et biologiques induites par l'ingestion de nickel ont également été analysées dans une étude contrôlée en double insu contre placebo. Les patients prenaient per os une gélule de sulfate de nickel correspondant à 5 mg de nickel métal (groupe A) ou une gélule identique de placebo (groupe B) une fois par semaine pendant sept semaines. La randomisation était effectuée par un centre indépendant. L'évaluation a été faite après 49 jours sur des critères cliniques (appréciation quantifiée de l'étendue et de l'intensité des lésions et tests épicutanés quantitatifs avec les concentrations 2,4 - 0,8 - 0,2 et 0,05 %) et biologiques (index de stimulation spécique en prolifération lymphocytaire et quantification du nombre de lymphocytes circulants répondant au nickel en dilutions limites). Un contact d'une journée avec un objet contenant du nickel était réalisé à la fin de l'étude. L'étude statistique a été effectuée par analyse de la variance pour les variables quantitatives et test du $\chi^2$ pour les variables qualitatives. Trente patients ayant un

Service de Dermatologie et INSERM U448, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 CRÉTEIL Cedex.

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

BAGOT M. – Tolérance orale en allergie de contact. **Rev. fr. Allergol.**, 1999, **39** (4), 358-360.

© *Expansion Scientifique Publications, 1999*

eczéma de contact au nickel ont été inclus dans l'étude, 28 femmes et 2 hommes. Les groupes A et B comprenaient chacun 15 patients et ne différaient pas pour l'âge (30,7 ans ± 8 vs 32,2 ans ± 8,1), le poids et la taille. Trois patients (deux dans le groupe A et un dans le groupe B) ont présenté une exacerbation de leurs lésions. L'intensité des lésions cutanées était le plus souvent peu importante au moment de l'inclusion. L'analyse statistique n'a pas montré de différences entre les deux groupes pour ce qui concerne l'intensité des lésions cutanées et leur évolution. Le contact avec un objet nickelé après sept semaines a induit des lésions chez 7/11 patients du groupe A et 10/13 patients du groupe B (NS). L'analyse statistique de l'intensité des tests épicutanés au nickel, globaux et pour chaque concentration, ainsi que l'analyse différentielle des index de stimulation n'ont pas permis de montrer une différence significative entre les deux groupes. En revanche, le nombre de lymphocytes du sang répondant au nickel était significativement diminué dans le groupe A par rapport au groupe B ($p<0,05$). Cette étude contrôlée en double insu contre placebo confirme que l'ingestion de nickel per os peut induire une diminution significative du nombre de lymphocytes répondeurs dans le sang. L'effet de l'ingestion de nickel sur les autres paramètres n'a pas été retrouvé dans cette étude, probablement en raison d'un manque de puissance. Aucun effet n'a pu être mis en évidence sur l'intensité des lésions cliniques. Il est à noter cependant que l'inclusion de la majorité des patients a été faite avec des lésions peu importantes ou absentes, en raison d'un arrêt de l'exposition au nickel et d'un traitement par corticoïdes locaux avant l'inclusion. Les lésions cliniques étaient donc peu importantes ou absentes dans les deux groupes, ce qui ne constitue pas la situation idéale pour mettre en évidence un effet thérapeutique. Il est également probable qu'une véritable désensibilisation avec des effets cliniques nets ne peut être obtenue que pour des durées plus longues d'ingestion de nickel [8]. Ces résultats préliminaires incitent donc à envisager la réalisation d'une étude contrôlée multicentrique sur un plus grand nombre de patients, ayant des lésions plus importantes au moment de l'inclusion, et avec une durée plus longue de traitement.

La possibilité d'induction d'un état de tolérance spécifique par administration d'un antigène per os a ouvert récemment un champ thérapeutique nouveau, en particulier dans le domaine de certaines maladies comportant des mécanismes d'auto-immunité comme la sclérose en plaque, la polyarthrite rhumatoïde et certaines uvéites [10, 15, 16]. Les mécanismes de l'induction d'un état de tolérance spécifique par administration d'un antigène per os restent mal connus. La tolérance peut être liée soit à un mécanisme de suppression active [6] soit à l'induction d'une anergie clonale [14, 17]. L'intervention de lymphocytes suppresseurs CD8+ produisant du TGF-β [7] et de lymphocytes CD4+ [3] a successivement été démontrée. L'administration orale d'un antigène à des souris déficientes en antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II ou déplétées en lymphocytes CD4 n'induit pas un état de tolérance mais une sensibilisation à l'antigène administré [2]. Ces expériences démontrent le rôle important des lymphocytes CD4 dans l'induction d'une tolérance orale. Certaines études ont montré que l'administration digestive d'un antigène favorise l'induction de réponses de type Th2 [15], mais d'autres travaux suggèrent que l'administration orale continue de petites doses d'antigène induirait une tolérisation spécifique des lymphocytes Th2 [18]. Plus récemment, le rôle de l'interféron gamma dans l'induction et le maintien de la tolérance orale a été démontré par l'impossibilité d'induire une tolérance chez des souris déficientes en interféron gamma [4]. Enfin, la nécessité d'interactions CD40/CD40 ligand est démontrée par l'absence d'induction de tolérance chez les souris déficientes en CD40 ligand [5].

Chez l'homme, la possibilité d'induire une diminution ou une prévention des allergies de contact par des techniques de désensibilisation orale, et l'analyse du mécanisme de cette désensibilisation nécessite encore la réalisation d'études contrôlées sur de grands nombres de patients.

## RÉFÉRENCES


1. Bagot M., Charue D., Fléchet M.L., Terki N., Toma A., Revuz J. – Oral desensitization in nickel allergy induces a decrease in nickel-specific T cells. *Eur. J. Dermatol.*, 1995, *5*, 614-617.
2. Desvignes C., Bour H., Nicolas J.F., Kaiserlian D. – Lack of oral tolerance but oral priming for contact sensitivity to dinitrofluorobenzene in major histocompatibility complex class II-deficient mice and in $CD4^+$ T cell-depleted mice. *Eur. J. Immunol.*, 1996, *26*, 1756-1761.
3. Garside P., Steel M., Liew F.Y., Mowat A.M. – CD4+ but not CD8+ T cells are required for the induction of oral tolerance. *Int. Immunol.*, 1995, *3*, 501-504.
4. Kweon M.N., Fujihashi K., Van Cott J.L., Higuchi K., Yamamoto M., McGhee J.R., Kiyono H. – Lack of orally induced systemic unresponsiveness in interferon-gamma knock-out mice. *J. Immunol.*, 1998, *160*, 1687-1693.

5. Kweon M.N., Fujihashi K., Wakatsuki Y., Koga T., Yamamoto M., McGhee J.R., Kiyono H. – Mucosally induced systemic T cell unresponsiveness to ovalbumin requires CD40 ligand-CD40 interactions. *J. Immunol.*, 1999, *162*, 1904-1909.

6. Lider O., Santos L.M., Lee C.S.Y., Higgins P.J., Weiner H.L. – Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of myelic basic protein. II. Suppression of disease and *in vitro* immune responses is mediated by antigen-specific CD8+ T lymphocytes. *J. Immunol.*, 1989, *142*, 748-752.

7. Miller A., Lider O., Roberts B.A., 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 β after antigen-specific triggering. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, *89*, 421-425.

8. Panzani R.C., Schiavino D., Nucera E., Pellegrino S., Fais G., Schinco G., Patriarca G. – Oral hyposensitization to nickel allergy : preliminary clinical results. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 1995, *107*, 251-254.

9. Sjovall P., Christensen O.B., Moller H. – Oral hyposensitization in nickel allergy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1987, *17*, 774-778.

10. Trentham D.E, Dynesius-Trentham R.A., Orav E.J., Combitchi D., Lorenzo C., Servell K.L., Hafler D.A., Weiner H.L. – Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science*, 1993, *261*, 1727-1730.

11. Van Hoogstraten I.M.W., Andersen K.E., von Blomberg B.M.E., Boden D., Bruynzeel D.P., Burrows D. *et al.* – Reduced frequency of nickel allergy upon oral nickel contact at an early age. *Clin. Exp. Immunol.*, 1991, *85*, 441-445.

12. Van Hoogstraten I.M.W., Boden D., von Blomberg B.M.E., Kraal G., Scheper R.J. – Persistent immune tolerance to nickel and chromium by oral administration prior to cutaneous sensitization. *J. Invest. Dermatol.*, 1992, *99*, 608-616.

13. Van Hoogstraten I.M.W., Boos C., Boden D., von Blomberg B.M.E., Scheper R.J., Kraal G. – Oral induction of tolerance to Nickel sensitization in mice. *J. Invest. Dermatol.*, 1993, *101*, 26-31.

14. Van Houten N., Blake S.F. – Direct measurement of anergy of antigen-specific T cells following oral tolerance induction. *J. Immunol.*, 1996, *157*, 1337-1341.

15. Weiner H.L., Friedman H.L., Miller A., Khoury S.J., Al-Sabbagh A., Santos L. *et al.* – Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Ann. Rev. Immunol.*, 1994, *12*, 809-837.

16. Weiner H.L., Mackin G.A., Matsui M., Orav E.J., Khoury S.J., Dawson D.M., Hafler D.A. – Double blind pilot trial of oral tolerization with myelin antigens in multiple sclerosis. *Science*, 1993, *259*, 1321-1324.

17. Whitacre C.C., Gienapp I.E., Orosz C.G., Bitar D. – Oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. III. Evidence for clonal anergy. *J. Immunol.*, 1991, *147*, 2155-2163.

18. Wu X.M., Nakashima M., Watanabe T. – Selective suppression of antigen-specific Th2 cells by continuous micro-dose oral tolerance. *Eur. J. Immunol.*, 1998, *28*, 134-142.

■ ■ ■