



Immunité buccale et allergie

Oral mucosal immunity and allergy

P. Moingeon*, A. Zimmer, L. Van Overtvelt, S. Tourdot, L. Mascarell

R&D, Stallergènes SA, 6, rue Alexis-de-Tocqueville, 92183 Antony cedex, France

Résumé

L'étude du système immunitaire buccal met en évidence un environnement orienté par défaut vers l'induction de réponses tolérantes à l'antigène. Les cellules présentatrices d'antigène comprennent chez l'homme comme chez l'animal, des cellules de Langerhans, ainsi que des cellules dendritiques myéloïdes et plasmacytoïdes. Toutes ces cellules ont un profil tolérante, car elles produisent de l'IL10 et induisent une différenciation de lymphocytes T CD4⁺ naïfs en cellules productrices d'IFN γ et d'IL10, lesquels exercent respectivement une fonction Th1 et T régulatrice (de type Tr1). La muqueuse buccale ne contient pas ou peu de cellules lymphoïdes, à l'exception de lymphocytes T CD4⁺ effecteurs et régulateurs, présents le long de la *lamina propria*. Les cellules pro-inflammatoires (mastocytes, éosinophiles) sont en nombre limité et localisées au niveau de la sous-muqueuse. Cette dernière observation explique le bon profil d'innocuité associé à l'immunothérapie sublinguale (ITSL) chez l'homme. Ces données sur la physiologie de l'immunité orale permettent de concevoir des stratégies de développement de vaccins sublinguaux de deuxième génération comprenant : (i) l'utilisation d'allergènes recombinants en conformation naturelle, (ii) l'ajout d'adjuvants Th 1/T Reg, (iii) la vectorisation d'allergènes dans des particules mucoadhésives afin de mieux cibler les cellules dendritiques orales.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Cellule dendritique ; Immunité mucoale ; Immunothérapie sublinguale ; Tolérance

Abstract

The study of the oral immune system reveals an environment biased towards tolerance induction responses to antigen. The antigen presenting cells (APCs) there include, both in humans and in mice, Langerhans cells as well as myeloid and plasmacytoid dendritic cells. All these APCs have a tolerogenic profile, since they produce IL10 and induce the differentiation of naive CD4⁺ T lymphocytes into cells producing IFN γ and IL10, which take on a Th1 and T regulatory function (Tr1 type). The oral mucosa contains no or only a few lymphoid cells, with the exception of both CD4⁺ effector and regulatory T lymphocytes, located along the *lamina propria*. The few pro-inflammatory cells (i.e., mast cells, eosinophils) present are localized mostly in muscle tissue, which explains the excellent safety profile of sublingual immunotherapy (SLIT) in humans. These data on the physiology of oral immunity support the rational design of second generation SLIT vaccines based on (i) recombinant allergens having natural allergen conformation, (ii) the addition of Th1/T Reg adjuvants, (iii) muco-adhesive particulate vector systems allowing better targeting of oral dendritic cells.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Oral mucosal immunity; Dendritic cells; T lymphocytes; Tolerance; Sublingual immunotherapy

1. Introduction

L'immunothérapie sublinguale (ITSL) spécifique des allergènes est un traitement sûr et efficace des allergies respiratoires de type I [1]. Le paradigme central de

l'immunothérapie des allergies est de rediriger les réponses lymphocytaires Th2 contre l'allergène observées chez le sujet allergique vers une réponse de type Th1 (immunodéviations) et T régulatrices (immunosuppression) [2,3]. Au cours de l'ITSL, les allergènes ne sont pas absorbés dans le sang de façon significative, mais sont capturés par les cellules dendritiques orales [2,4]. Ces cellules migrent ensuite dans les ganglions lymphatiques proximaux (chaîne cervicale/sous-maxillaire) en 12 à 24 heures, où elles stimulent les lymphocytes T auxiliaires

* Auteur correspondant.

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

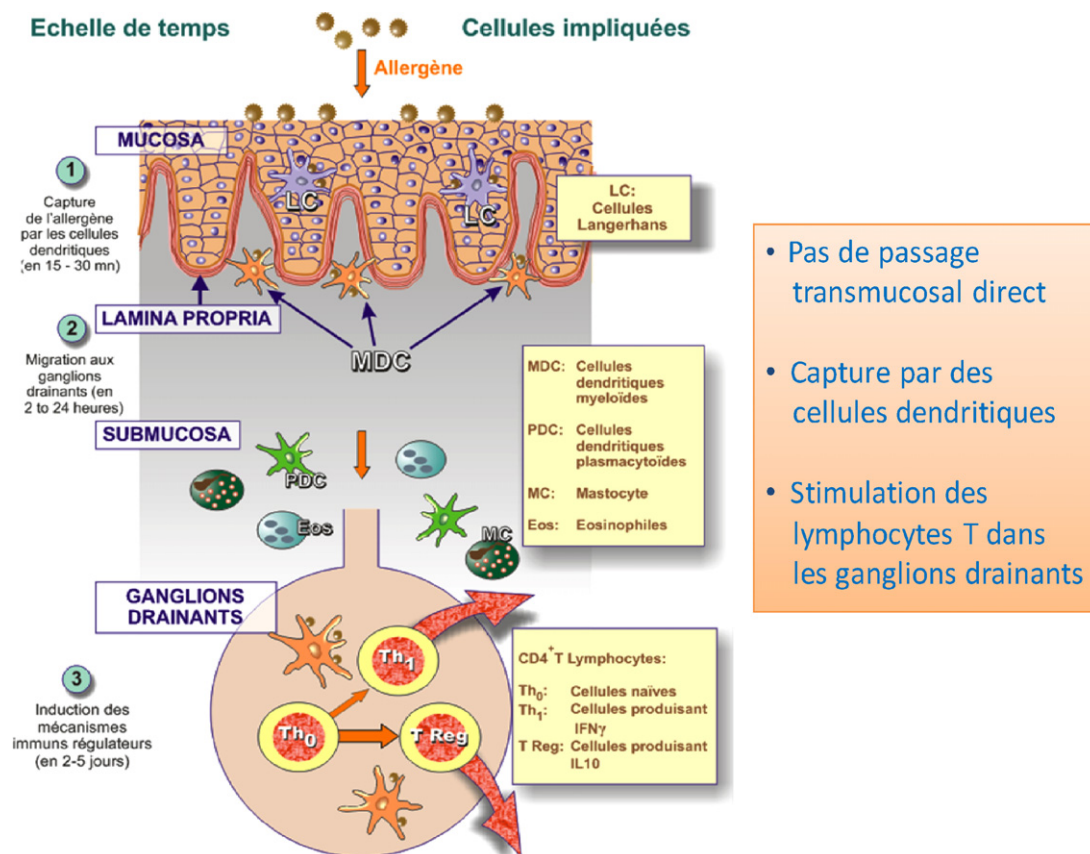


Fig. 1. Mécanismes immunologiques de l'immunothérapie sublinguale. L'allergène est capté en quelques minutes par les cellules dendritiques. Ces cellules migrent dans les ganglions drainant (cervicaux) en 12 à 24 heures, et stimulent les lymphocytes CD4⁺ naïfs. Ces derniers prolifèrent, se différencient en lymphocytes Th1 et T régulateurs et migrent en périphérie, puis dans les tissus.

CD4⁺ naïfs. Ces derniers prolifèrent et se différencient en quelques jours en lymphocytes Th1 et T régulateurs qui migrent en périphérie et dans les tissus (Fig. 1) [2].

2. Capture de l'allergène par des cellules présentatrices

Des études de biodistribution réalisées chez l'animal comme chez l'homme indiquent que les protéines administrées par voie sublinguale sont captées rapidement (entre 15 à 30 minutes) par des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) [2,5]. Trois groupes de cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sublinguales/buccales ont été identifiés (chez la souris BALB/c) parmi lesquels (i) des cellules de Langerhans CD207⁺ situées dans la muqueuse, (ii) des cellules dendritiques (CDs) myéloïdes CD11b⁺CD11c⁻ et CD11b⁺CD11c⁺, situées à l'interface muqueuse/sous-muqueuse, (iii) des CDs plasmacytoïdes B220⁺120G8⁺ localisées au niveau des tissus sous-muqueux [5]. En présence de l'antigène, ces CPA induisent des lymphocytes T CD4⁺ qui produisent de l'interféron-gamma (IFN γ) et de l'interleukine 10 (IL10), et qui exercent une fonction suppressive sur les lymphocytes T activés. Ces trois populations de cellules dendritiques ont également été décrites chez l'homme, avec en particulier une population intramucosale de cellules de Langerhans exprimant constitutivement les récepteurs de forte (Fc ϵ RI) et faible (CD23) affinité pour les

IgE [4]. Ces récepteurs sont susceptibles de faciliter la capture de l'allergène et induisent après engagement la production d'IL-10, de TGF- β et d'indole-amine 2 dioxygénase (IDO), une enzyme qui catabolise le tryptophane, conduisant ainsi à une diminution de la prolifération des lymphocytes T [4]. Au total, en raison de ce phénotype « régulateur » qui semble être associé aux différentes populations de cellules dendritiques présentes dans la bouche, la voie sublinguale est particulièrement appropriée pour induire une tolérance spécifique de l'antigène.

3. Spécificités du système immunitaire buccal

Outre de nombreuses CPA avec une fonction tolérigène, le système immunitaire présente des particularités intéressantes. Une cartographie détaillée du système immunitaire buccal réalisée chez la souris a permis de mettre en évidence l'absence de lymphocytes T CD8⁺, de cellules γ/δ ⁺, de cellules NK et de lymphocytes B [6]. Des lymphocytes T CD4⁺ avec une fonctionnalité régulatrice ou effectrice (ex. : Th1, Th2, Th17) sont présents le long de la lamina propria. Ces derniers sont vraisemblablement impliqués dans les réponses aux pathogènes infectieux. Enfin des cellules pro-inflammatoires (mastocytes, éosinophiles) sont présentes en faible nombre, dans les tissus sous-muqueux [3,6]. En l'absence d'effraction de la muqueuse, leur contact avec l'allergène sera limité, à l'exception de la

langue, au niveau de laquelle les mastocytes semblent davantage localisés en surface.

4. Implications thérapeutiques

Ces avancées dans la compréhension des mécanismes de l'ITSL permettent aujourd'hui de concevoir des vaccins sublinguaux de seconde génération reposant sur des allergènes recombinants formulés. Pour la voie sublinguale, la présentation des allergènes en configuration naturelle semble préférable dans la mesure où (i) il y a peu de mastocytes au niveau de la muqueuse sublinguale et (ii) une reconnaissance par les IgE permet de cibler les allergènes sur les CD FcεRI⁺, en induisant la production d'IL10 et de TGFβ [4,7,8]. Un vaccin sublingual, à base de Bet v 1 recombinant est actuellement en cours d'évaluation chez l'homme [9]. Par ailleurs, l'intérêt de technologies de vectorisation ou d'adjuvants biologiques ou synthétiques afin d'augmenter l'efficacité de l'ITSL a été établi chez l'animal. Ainsi, l'administration par voie sublinguale dans un modèle murin d'asthme allergique d'une formulation allergénique à base de nano ou microparticules polysaccharidiques mucoadhésives qui ciblent les CPA diminue l'hyper-réactivité bronchique et favorise la production d'IFNγ/IL10, ainsi que l'activité suppressive des lymphocytes T CD4⁺CD25⁺ situés dans les ganglions drainant [10,11]. Ces systèmes de vectorisation ont pour propriété d'améliorer le ciblage des allergènes vers les CPA sublinguales/buccales tolérogènes. De même, divers adjuvants (ligands de TLR2, TLR4, dexaméthasone, probiotiques) augmentent l'efficacité de l'ITSL en favorisant l'induction de lymphocytes CD4⁺ Th1 et T régulateurs produisant de l'IFNγ et/ou de l'IL10 [12–14].

5. Conclusions

La physiologie du système immunitaire buccal explique la pertinence de cette voie pour induire une tolérance spécifique de l'allergène chez l'homme, en particulier en raison des caractéristiques tolérogènes des cellules dendritiques qui captent l'allergène. Ces fondements scientifiques facilitent le développement de nouveaux vaccins sublinguaux à base d'allergènes recombinants formulés, lesquels devraient permettre d'envisager à terme une augmentation de l'efficacité vaccinale, une réduction des doses d'allergène et une simplification des schémas d'administration.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Canonica GW, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2009. *Allergy* 2009;64:1–59.
- [2] Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber H, van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy* 2006;61:151–65.
- [3] Novak N, Haberkost J, Bieber T, Allam JP. The immune privilege of the oral mucosa. *Trends Mol Med* 2008;14:191–8.
- [4] Allam JP, Bieber T, Novak N. Dendritic cells as potential targets for mucosal immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:1–4.
- [5] 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.
- [6] Mascarell L, Lombardi V, Zimmer A, Louise A, Tourdot S, Van Overtvelt L, et al. Mapping of the lingual immune system reveals the presence of both regulatory and effector CD4⁺ T cells. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1910–9.
- [7] Moingeon P. Sublingual immunotherapy: from biological extracts to recombinant allergens. *Allergy* 2006;61:15–9.
- [8] van Overtvelt L, Razafindratsita A, St-Lu N, Didierlaurent A, Batard T, Lombardi V, et al. Sublingual vaccines based on wild-type recombinant allergens. *Eur. Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:247–249.
- [9] Himly M, Nony E, Chabre H, Buchheit K-H, van Ree R, Vieths S, et al. Detailed physicochemical and immunochemical characterization of cGMP-produced rBet v 1a as the first certified reference material for standardisation of allergenic products. *Allergy* 2009;64:1038–45.
- [10] Saint-Lu N, Tourdot S, Razafindratsita A, Mascarell L, Berjont N, Chabre H, et al. Targeting the allergen to oral dendritic cells with mucoadhesive chitosan particles enhances tolerance induction. *Allergy* 2009;64:1003–13.
- [11] Razafindratsita A, Saint-Lu N, Mascarell L, Berjont N, Bardon T, Betbeder D, et al. Improvement of sublingual immunotherapy efficacy with a mucoadhesive allergen formulation. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:278–85.
- [12] Mascarell L, Van Overtvelt L, Lombardi L, Razafindratsita, Moussu H, Horiot S, et al. A synthetic triacylated pseudodipeptide molecule promotes Th1/T Reg immune responses and enhances tolerance induction via the sublingual route. *Vaccine* 2007;26:108–18.
- [13] van Overtvelt L, Lombardi V, Horiot S, Razafindratsita A, Saint-Lu N, Mascarell L, et al. IL-10 inducing adjuvants enhance sublingual immunotherapy efficacy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;145:152–62.
- [14] Lombardi V, van Overtvelt L, Horiot S, Moussu H, Chabre H, Mascarell L, et al. The TLR2 agonist Pam3CSK4 enhances the induction of antigen-specific tolerance via the sublingual route. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1819–29.