REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

Commutation isotypique vers l'IgE : une séquence ordonnée de contacts intercellulaires et de cytokines appropriées dirige le switch

J.-P. DESSAINT, M. LABALETTE

RÉSUMÉ

La production intempestive d'anticorps de classe IgE qui caractérise l'allergie apparaît comme le résultat intriqué de facteurs génétiques et d'environnement. La commutation isotypique, ou switch, initiée par un contact intercellulaire engrènant le CD40 membranaire des lymphocytes B et son ligand (CD40L), est orientée vers l'IgE par l'activation préalable du gène Cε en réponse à l'interleukine (IL)-4 ou (à un moindre degré) l'IL-13. La polarisation fonctionnelle des lymphocytes T vers la production d'IL-4 (profil de type Th2) au détriment de l'interféron-γ chez l'individu atopique pilote ainsi l'emballement des réponses IgE. La dynamique des interactions de l'IgE et de ses récepteurs module la réponse IgE dans un sens généralement amplificateur en promouvant l'activation et la maturation des lymphocytes spécifiques de l'allergène, tandis que les mastocytes pourraient assurer un relais local d'induction de la production d'IgE. On aboutit ainsi à l'autonomisation progressive des réponses IgE locales voire systémiques. L'IL-4 et l'IL-13 pouvant aussi orienter la commutation vers l'IgG4, une sous-classe d'anticorps également induite par les expositions répétées à l'antigène, on ne peut cependant restreindre à la polarisation Th2 intempestive le dysfonctionnement lymphocytaire qui conduit à l'atopie.

SUMMARY

Isotype switch towards IgE: an ordered sequence of intercellular contacts and appropriate cytokines directs the switch. – The untimely class IgE antibody production characteristic of allergy appears to be the result of a combination of genetic and environmental factors. The isotype switch, initiated by an intercellular contact involving the membrane CD40 of B lymphocytes and its ligand (CD40L), is directed towards IgE by the preliminary activation of the Cε gene in response to interleukin (IL)-4 or (to a lesser degree) IL-13. The functional polarization of T lymphocytes towards the production of IL-4 (Th2 profile) instead of interferon-γ in atopic subjects therefore drives the excessive IgE response. The dynamics of the interactions between IgE and its receptors modulate the IgE response, generally towards amplification, by promoting activation and maturation of lymphocytes specific for the allergen, while mast cells may ensure a local relay to induce IgE production. This results in progressive self-perpetuation of local or even systemic IgE responses. As IL 4 and IL 13 are also able to direct the switch towards IgG4, a subclass of antibodies also induced by repeated exposure to the antigen, the lymphocyte dysfunction which leads to atopy therefore cannot be limited to untimely Th2 polarization.

Service d'Immunologie, Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, Place de Verdun, 59045 LILLE CEDEX.

Tirés à part : Dr J.P. Dessaint, adresse ci-dessus.

DESSAINT J.-P., LABALETTE M. – Commutation isotypique vers l'IgE : une séquence ordonnée de contacts intercellulaires et de cytokines appropriées dirige le switch. **Rev. fr. Allergol.,** 1995, **35** (6), 554-564.

© *Expansion Scientifique Française, 1995*

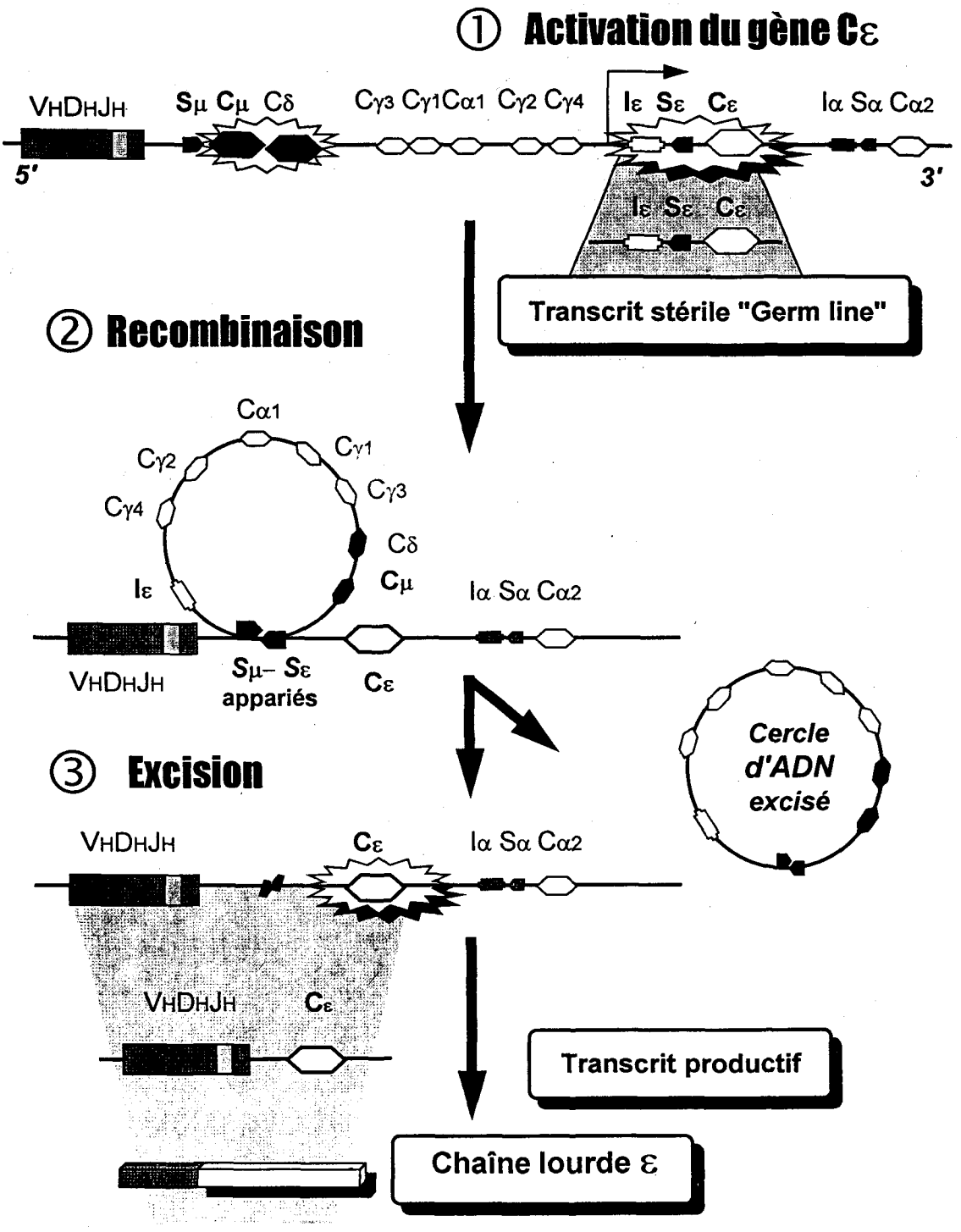

Fig. 1. – Les trois étapes de la commutation isotypique vers l'IgE. Les gènes constants sont ordonnés de Cμ à Cα2 sur le chromosome 14. Le gène Cε est proche de Cγ4 et Cα2. Le pseudogène (ψCε) entre Cγ1 et Cα1 n'est pas représenté. Hormis Cδ, les gènes constants sont précédés par une séquence switch de longueur variable (seuls Sμ, Sε et Sα2 sont représentées ici). L'appariement de la séquence Sε avec la séquence Sμ proximale forme une boucle dont l'excision entraîne la perte de l'ADN intermédiaire et assure la jonction du gène Cε au gène variable (VHDHJH). Le choix du gène Cε est dicté par son activation transcriptionnelle, à l'origine d'un transcrit stérile, car l'exon initial Iε inclut un codon stop. L'exon Iε est éliminé par la recombinaison, si bien que le transcrit final est productif, codant pour la chaîne lourde ε. La commutation isotypique directe illustrée ici peut, plus rarement, se produire de manière séquentielle, avec recombinaison d'un gène CH en localisation intermédiaire (switch μ → γ puis γ → ε) voire en trois temps (switch μ → α1 puis α1 → γ4 puis γ4 → ε par exemple).

Lors des réponses anticorps, les IgM produites initialement sont remplacées par d'autres classes d'anticorps de même spécificité, grâce à la synthèse d'autres isotypes de chaîne lourde qui se substituent à la chaîne μ en conservant le même domaine variable. La commutation de classe *(« switch »)* a lieu en seconde moitié de réponse primaire et se reproduit lors de l'initiation des réponses secondaires. Le switch est l'apanage des réponses anticorps thymo-dépendantes, ce qui suggère le rôle crucial du lymphocyte T inducteur *(« helper »)*.

Ce mécanisme physiologique est intempestivement sollicité chez l'allergique pour générer des anticorps de classe IgE vis-à-vis d'antigènes (allergènes) de l'environnement. La répétition saisonnière voire la pérennisation de l'allergie impliquent la génération de lymphocytes « mémoires » orientés vers la réponse IgE, ainsi que la possibilité de nouvelle commutation isotypique vers l'IgE lors des réexpositions à l'allergène, tandis que l'IgE elle-même et ses récepteurs (FcεR) sont impliqués dans des boucles complexes de rétrocontrôle [7, 8]. L'élargissement fréquent du spectre des allergènes auxquels l'atopique se sensibilise évoque une dérégulation « contagieuse » où les premières réponses IgE biaisent les autres réponses à l'environnement dans le sens d'une commutation vers l'IgE.

LA COMMUTATION ISOTYPIQUE PERMUTE LES GÈNES CH CODANT POUR LES DOMAINES CONSTANTS DES CHAÎNES LOURDES

Les domaines variable et constant des chaînes lourdes d'immunoglobulines sont codés par des gènes distincts. Sur le chromosome 14, les 9 gènes constants CH correspondant aux isotypes de chaîne lourde sont regroupés en aval du gène réarrangé codant pour le domaine variable (VHDHJH). Le gène Cμ, proximal, est initialement transcrit lors de l'activation du lymphocyte B « naïf », donnant naissance aux IgM. Le gène Cε, très distal, est précédé par son promoteur, par un exon initial (Iε) et par une séquence « switch » (Sε), complémentaire de séquences SH homologues localisées en amont des autres gènes CH.

La commutation de classe procède par trois étapes susceptibles d'être régulées de manière distincte

La commutation isotypique se réalise de manière quasi exclusive par recombinaison des gènes CH, qui échange le gène Cμ pour assurer la transcription d'un gène CH distal (fig. 1). La première étape est l'activation du gène CH distal et sa transcription en un ARN messager qui n'est pas traduit (« transcrit stérile »), car il inclut l'exon initial IH comportant un codon « stop » dans les 3 cadres de lecture. L'altération par manipulation génétique du segment d'ADN contenant un exon IH empêche la commutation vers l'isotype correspondant, ce qui montre l'importance de l'étape d'activation transcriptionnelle, dont on pense qu'elle expose la séquence switch SH, la rendant accessible à la recombinase.

En effet, la seconde étape apparie les séquences switch du gène CH proximal et du gène CH distal activé, ce qui forme une boucle avec l'ADN intermédiaire incluant l'exon IH distal et les gènes CH proximaux. L'excision de la boucle juxtapose alors le gène variable VHDHJH et le gène CH distal.

Finalement, l'ARN messager final couvrant le gène variable et le gène CH réarrangé sera traduit en protéine du nouvel isotype.

Dans le cas de l'IgE, le transcrit stérile « court » de 1,8 kb apparaît avant le transcrit productif « long » de 2 kb, pour lequel l'excision de la boucle d'ADN a emporté l'exon Iε, permettant la synthèse de la chaîne lourde ε. L'analyse de l'ADN réarrangé et des cercles d'ADN résultant de la recombinaison montre que la commutation vers l'IgE se fait le plus souvent en un temps (switch direct $\mu \rightarrow \varepsilon$), ou parfois de manière séquentielle, en deux voire en trois temps, avec transcription d'isotype(s) intermédiaire(s) [23, 24, 25].

Les centres germinatifs du follicule lymphoïde, sites de la commutation de classe

Les plasmocytes qui se développent en situation extra-folliculaire ne produisent que des IgM. Dans les follicules lymphoïdes convergent l'antigène et les lymphocytes T et B spécifiques, donnant naissance aux centres germinatifs. Dans la zone sombre les cellules B se dépouillent de leurs immunoglobulines de membrane et prolifèrent avant de migrer vers la zone claire, basale puis apicale. C'est au niveau de la zone claire du centre germinatif que la commutation isotypique se révèle par la réexpression à la membrane de la nouvelle classe d'immunoglobuline. Dans le cas de la commutation vers l'IgE, les lymphocytes B acquièrent des IgE de membrane (lymphocytes Bε), puis se différencient pour la plupart en proplasmocytes qui quittent le centre germinatif pour se domicilier dans la moelle et le revêtement muqueux ou cutané, où ils terminent leur maturation en plasmocytes sécrétant les anticorps IgE. D'autres lymphocytes Bε sont des cellules mémoire qui permettront la réponse IgE anamnestique.

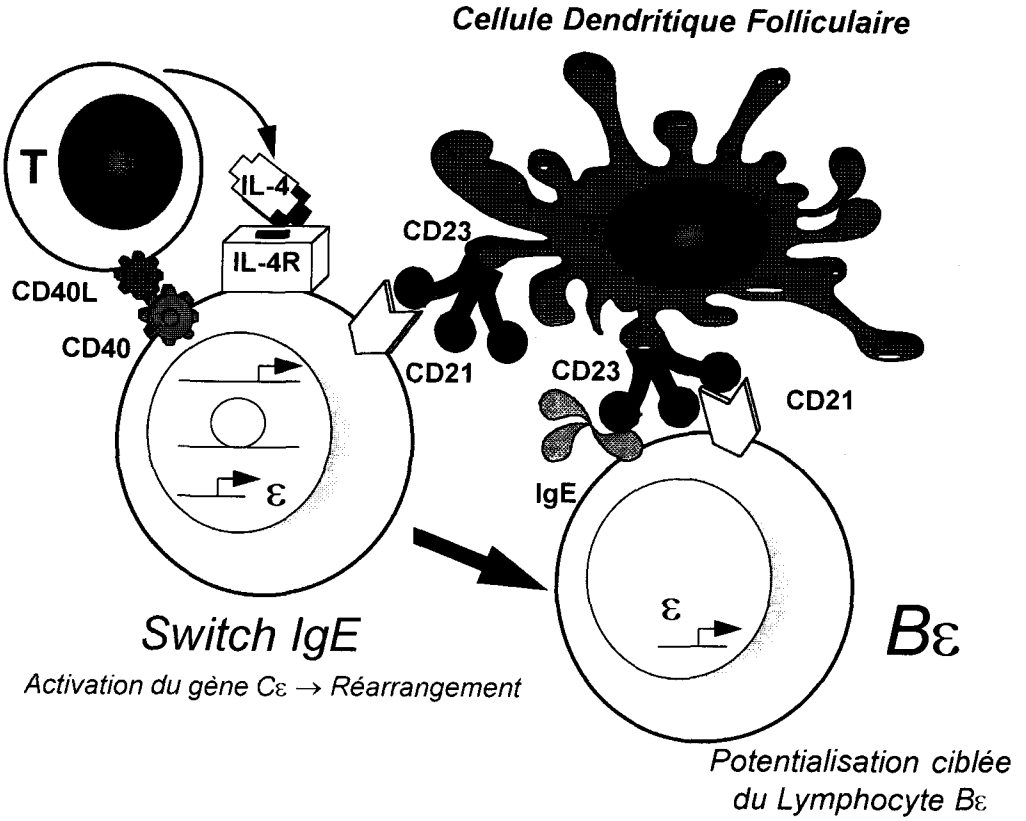

Fig. 2. – Contrôle de la commutation isotypique vers l'IgE. L'interaction du CD40 ancré dans la membrane du lymphocyte B avec son ligand exprimé par le lymphocyte T activé initie la recombinaison, mais c'est l'interleukine-4 (ou à défaut l'IL-13) qui, en activant le promoteur du gène Cε, détermine quel isotype sera produit. Le « modèle d'accessibilité » postule que l'activation transcriptionnelle du gène Cε remanie l'ADN pour exposer la séquence switch Sε. La voie CD40 et l'IL-4 (ou l'IL-13) agissent en synergie pour mettre en œuvre la recombinaison. L'interaction CD21-CD23 amplifie l'effet des signaux CD40 + IL-4 avant et après le switch. La prolifération et différenciation des lymphocytes seront ensuite contrôlées par d'autres signaux, d'abord dans la zone claire du centre germinatif, puis dans la moelle ou dans les muqueuses. Lors d'une réponse secondaire, un switch direct impliquant un lymphocyte Bμδ « naïf » ou un switch séquentiel impliquant un lymphocyte Bγ ou Bα1 « mémoire » peuvent se produire.

Le centre germinatif des follicules lymphoïdes organise les contacts entre les cellules qui vont coopérer pour la réponse anticorps : à toutes les étapes de leur parcours, les cellules B sont ainsi en contact étroit avec les lymphocytes T activés par l'antigène et les cellules dendritiques folliculaires. Ces microenvironnements stratifiés délivrent aux cellules B activées une séquence ordonnée de signaux synergiques, par contact direct (adhérence des cellules propice à l'engrènement de molécules membranaires complémentaires) et par l'intermédiaire de cytokines.

DEUX SIGNAUX POUR LA COMMUTATION ISOTYPIQUE

Si la transcription spontanée de la région Sε permet intrinsèquement un degré basal de recombinaison, l'amplitude du switch dépend de facteurs externes. Le contrôle de la commutation vers une classe particulière d'anticorps peut *a priori* s'exercer selon deux modalités : commutation isotypique au hasard mais aide préférentielle au développement des lymphocytes B commutés vers le « bon » isotype, ou effet directif : la spécificité de la commutation de classe est alors contrôlée par des cytokines qui induisent ou inhibent la transcription du gène CH correspondant. En effet, l'exposition des cellules B à certaines cytokines provoque la déméthylation des segments d'ADN flanquant les séquences switch. C'est ce mécanisme qui prévaut pour l'IgE (fig. 2).

L'interleukine-4 ou l'interleukine-13 sont des « facteurs de switch » qui orientent la commutation vers l'IgE en favorisant la transcription du gène Cε

L'exposition de lymphocytes B humains purifiés à l'IL-4 entraîne l'activation transcriptionnelle du gène Cε, donnant naissance au transcrit stérile

court [2]. Un élément de réponse à l'IL-4 situé en amont de l'exon Iε est la cible des facteurs de transcription induits par la liaison de l'IL-4 à son récepteur. L'élimination par manipulation génétique du gène de l'IL-4 confirme dans les modèles animaux le rôle essentiel de cette cytokine dans l'induction des réponses IgE.

L'IL-13 active aussi le gène Cε et la commutation vers l'IgE [26]. Cette similitude d'effet pourrait être due à l'existence d'une chaîne commune au récepteur de l'IL-4 et de l'IL-13 et de facteurs de transcription communs dans le lymphocyte B [13]. L'IL-13 est cependant 2 à 15 fois moins efficace que l'IL-4.

Les autres cytokines connues n'ont pas d'effet direct sur la commutation vers l'IgE, mais l'effet activateur de l'IL-4 sur le gène Cε peut être modulé dans le sens amplificateur par le facteur de nécrose tumorale (TNF-α) et dans le sens inhibiteur par le facteur de croissance transformant (TGF-β). Si les interférons sont en général des antagonistes des réponses cellulaires à l'IL-4, l'effet inhibiteur de l'IFN-γ ou l'IFN-α sur le switch IgE proprement dit n'est pas retrouvé dans toutes les études. L'IL-8 exerce par contre un effet inhibiteur apparemment sélectif sur la production d'IgE. L'IL-10, qui promeut la différenciation des cellules B, amplifie la production des IgG mais pas celle de l'IgE.

L'effet de l'IL-4 ou l'IL-13 n'est pas totalement spécifique, car elles induisent aussi la commutation vers l'IgG4, quoique avec une cinétique différente : stimulés en présence d'IL-4, les lymphocytes B sécrètent de l'IgG4 un à deux jours avant l'IgE. Ce décalage est-il le reflet d'un switch séquentiel $\mu \rightarrow \gamma 4 \rightarrow \varepsilon$? S'agissant des IgG, seule la commutation vers l'IgG2 n'est pas potentialisée par l'IL-4.

La recombinaison est déclenchée par l'engrènement des molécules membranaires CD40 et ligand du CD40 (CD40L)

La glycoprotéine de la classe de différenciation (CD) 40 est un constituant normal de la membrane des lymphocytes B. Expérimentalement, on savait que l'initiation de la commutation de classe nécessite le contact avec des lymphocytes T activés ou leurs préparations membranaires. Un progrès décisif a été obtenu par la démonstration que ce signal est mimé par des anticorps monoclonaux anti-CD40, qui empêchent les cellules B activées de mourir par apoptose et génèrent des transcrits stériles de différents isotypes. Ce signal n'a pas de spécificité intrinsèque vis-à-vis de l'isotype, mais si les cytokines appropriées sont présentes, l'engagement du CD40 induit la recombinaison des gènes CH et génère des transcrits productifs, autorisant donc le déroulement du processus complet de commutation de classe. Un élément de réponse au CD40, localisé en amont de l'exon Iε, est la cible des facteurs de transcription induits par l'engagement du CD40. L'engagement physiologique est dû à une protéine complémentaire (ligand du CD40 ou CD40L) inductible : les lymphocytes T expriment le CD40L peu de temps après leur activation et de manière très transitoire [1].

Le rôle du couple CD40-CD40L est solidement étayé *in vivo* chez l'homme par l'étude du syndrome hyper-IgM, un déficit immunitaire primitif caractérisé par l'absence de centres germinatifs et le déficit des autres classes d'immunoglobulines, anomalies liées à l'incapacité des lymphocytes T activés à exprimer le ligand du CD40. Ce rôle primordial est confirmé chez la souris, où un phénotype semblable est induit par les manipulations génétiques qui empêchent l'expression du CD40 ou du CD40L ou par l'administration d'agents qui bloquent leur interaction.

La conjonction de l'engagement du CD40 et de l'exposition à l'IL-4 augmente l'expression du transcrit ε stérile d'un facteur 3 à 7 et induit rapidement la production du transcrit ε productif. L'étude immunohistochimique des centres germinatifs révèle que les lymphocytes T qui expriment le ligand du CD40 produisent diverses cytokines, en particulier l'IL-4, et peuvent ainsi aider de manière synergique les cellules B à commuter de classe d'immunoglobuline.

Par contre, les lymphocytes T du nouveau-né s'avèrent incapables d'exprimer le CD40L lors de leur activation et, en outre, leurs lymphocytes B répondent mal à l'engagement expérimental du CD40, ce qui peut rendre compte des taux d'IgE physiologiquement très bas du tout-petit [9].

D'autres signaux pourraient contribuer à initier le switch. Outre la liaison entre le CD58/LFA-3 de la cellule B et le CD2 de la cellule T, on incrimine l'interaction du récepteur au TNF du lymphocyte B et de la forme membranaire du TNFα induite par l'activation du lymphocyte T, tandis que l'interaction du CD30 et de son ligand (CD30L) aurait un rôle inhibiteur. Ces données sont encore discutées, mais on peut noter que ces couples de protéines membranaires appartiennent aux mêmes familles moléculaires que le couple CD40-CD40L. Il en va de même pour les facteurs de transduction qui leur sont associés.

La régulation de l'épissage de l'ARN messager ε

Des variations d'épissage de l'ARN messager ε peuvent conduire à des variants de chaîne lourde ε qui diffèrent par quelques aminoacides supplémentaires. Certains de ces variants sont surexprimés chez l'atopique et dans les parasitoses. La production de ces variants est accrue par l'adjonction d'IL-10 aux signaux (stimulation de la voie CD40 en présence d'IL-4 ou l'IL-13) utilisés pour induire la production d'IgE *in vitro*.

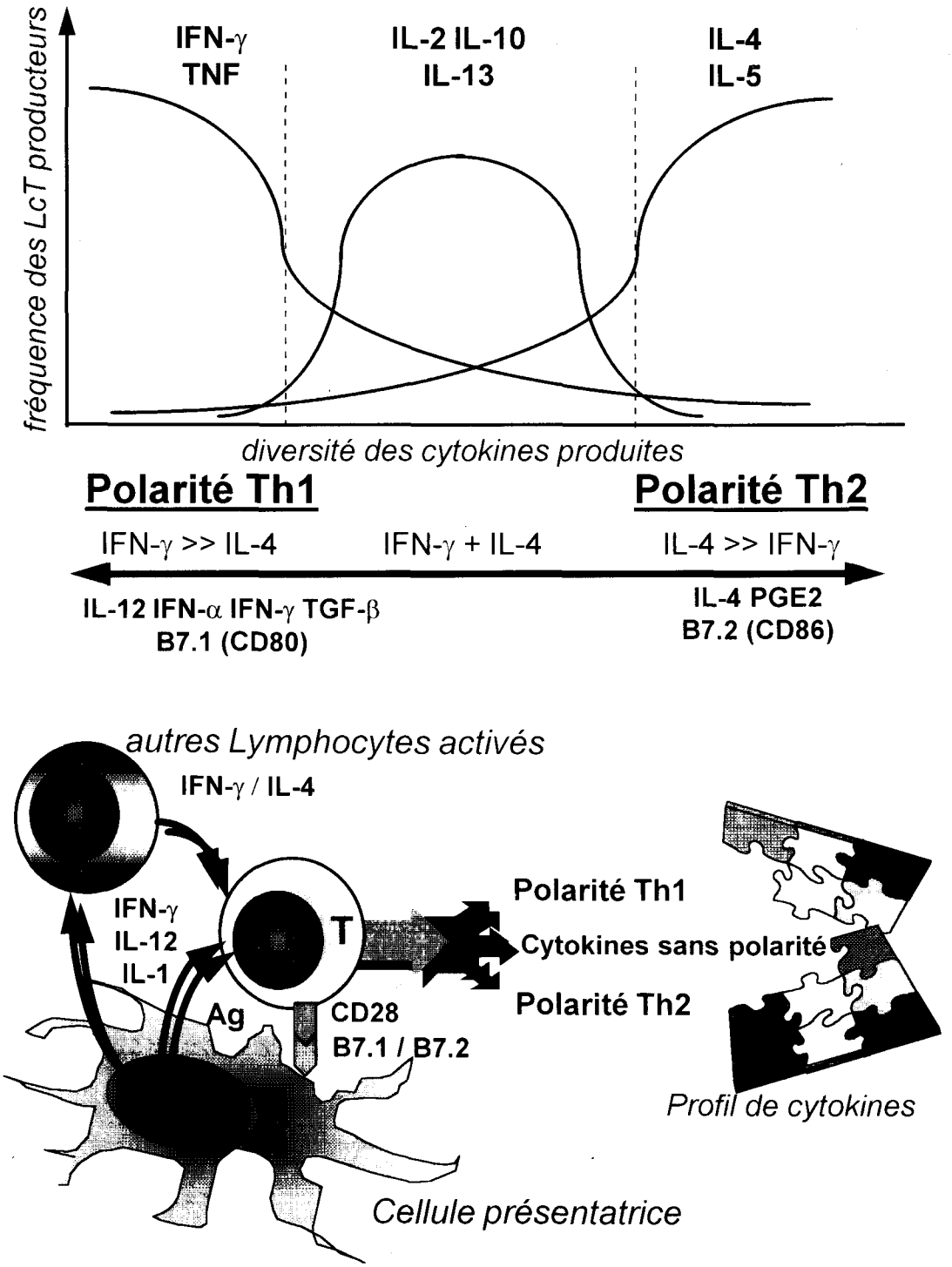

Fig. 3. – Polarisation fonctionnelle des lymphocytes T. Pris dans leur ensemble, les lymphocytes T activés peuvent produire une quinzaine de cytokines (interleukines, chémokines, interféron-γ TNF, etc.), mais chaque cellule a un profil de sécrétion plus restreint. Aux étapes précoces de leur activation (cellules T naïves) ou réactivation (cellules T mémoire) les lymphocytes T ne synthétisent guère que l'IL-2, mais leur capacité de production peut ensuite se diversifier s'ils reçoivent les cosignaux adéquats. L'analyse des profils de sécrétion de l'ensemble de lymphocytes T spécifiques d'un antigène révèle un continuum où certaines cytokines (IL-2, IL-10, IL-13) semblent peu compartimentées. D'autres (IFN-γ d'une part, IL-4 et l'IL-5 d'autre part) ont une production plus polarisée, selon la dose d'antigène, la nature de la molécule (B7-1 *versus* B7-2) qui se combine au récepteur CD28 et la présence de certaines cytokines émanant de la cellule présentatrice ou d'autres cellules proches. La régulation de certaines interleukines peut ainsi apparaître coordonnée (IL-4 et IL-5 coexistent dans le lavage bronchoalvéolaire dans l'asthme allergique, d'où l'hypothèse d'un « profil Th2 »), mais s'avère en fait autonome (dans l'asthme non allergique l'IL-5 est détectée en l'absence d'IL-4 [22]). Pour la réponse IgE, le rapport IL-4/IFN-γ apparaît déterminant.

LE COUPLE CD21-CD23/FcεRII FAVORISE LA MATURATION DES LYMPHOCYTES Bε

Trimère trivalent, dont les « têtes » globulaires responsables de la liaison sont associées par des « tiges » hélicoïdales enroulées sur elles-mêmes, le CD23 est le récepteur de type II pour l'IgE (FcεRII), mais il peut se combiner aussi à un sous-type du CD21 [4]. Ces deux récepteurs sont exprimés à la membrane de diverses cellules de la zone claire apicale du centre germinatif (cellules dendritiques folliculaires, lymphocytes B, voire lymphocytes T). Comme les sites de liaison de l'IgE et du CD21 se chevauchent, il y a possibilité de compétition entre les deux ligands ou d'interactions mixtes.

Effet amplificateur du CD21 sur la commutation isotypique

L'interaction du CD23 avec le CD21 du lymphocyte B ou *vice versa* favorise globalement la réponse anticorps, quoique sans agir directement sur le mécanisme intrinsèque du switch. L'engagement du CD21 (exprimé constitutivement par la cellule B) n'induit pas de transcrit ε stérile, mais il amplifie l'effet transcriptionnel de l'IL-4 sur le gène Cε et l'effet conjoint de l'IL-4 et du CD40 sur le switch IgE.

Le CD23 est induit en réponse au CD40 et à l'IL-4 ou l'IL-13 sur les lymphocytes Bμδ, ce qui permet l'interaction inverse : l'engagement du CD23 favorise la croissance ou prévient l'apoptose des lymphocytes B.

Focalisation des effets modulateurs du CD23 sur le lymphocyte Bε

Après la commutation isotypique le CD23 disparaît de la membrane des cellules B. Les lymphocytes Bε sont $CD23^-$, mais ceci ne les désavantage pas, bien au contraire : d'une part, l'IL-4 a augmenté leur expression membranaire du CD21, d'autre part le CD23 ancré dans la membrane d'une cellule dendritique folliculaire peut, grâce à sa trivalence, assurer le pontage des IgE membranaires et du CD21, ce qui focalise sur la cellule Bε le signal de croissance.

L'IL-4, très impliquée dans la réponse IgE, induit aussi l'expression du CD23 par certains lymphocytes T, avec un petit contingent de cellules T $CD23^+$ chez l'atopique [11]. L'engrènement du CD23 des lymphocytes T et du CD21 des lymphocytes B ou *vice versa* peut ainsi prendre le relais des événements impliquant les cellules dendritiques folliculaires de la zone claire du centre germinatif.

Le rôle de ce ciblage sur les lymphocytes Bε est vérifié *in vitro* (le CD23 soluble ou certains anticorps anti-CD21 peuvent se substituer aux cellules T CD4 pour induire la production d'IgE en présence d'IL-4) et *in vivo* (l'administration de Fab anti-CD23 inhibe à 90 p. cent la réponse IgE chez le rat).

Les effets du CD23 soluble

La propagation de l'effet modulateur du CD23/FcεRII est assurée par son clivage, qui est favorisé par l'IL-4. Le CD23 soluble agit alors comme une cytokine qui amplifie la différenciation plasmocytaire en présence d'IL-1. Hormis sa forme de très bas poids moléculaire, le CD23 soluble reste trivalent, pouvant donc cibler cet effet sur les lymphocytes Bε pour promouvoir la réponse IgE.

LA POLARISATION FONCTIONNELLE DES LYMPHOCYTES T ORIENTE LA COMMUTATION ET LA PRODUCTION DES IgE

À l'effet direct de l'IL-4 ou l'IL-13 sur l'activation transcriptionnelle du gène Cε préalable à la commutation vers l'IgE s'ajoutent les effets globaux, directs et indirects des cytokines qui, par le contrôle de la prolifération des cellules B et leur différenciation plasmocytaire, déterminent finalement l'intensité de la sécrétion des anticorps IgE [2]. À ce niveau, les interférons agissent comme des antagonistes naturels de l'IL-4 (ils inhibent l'accroissement d'expression membranaire du récepteur à l'IL-4). La classe et la quantité d'anticorps dépendent ainsi de l'abondance relative de certaines cytokines, le rapport des taux de production IL4/IFN-γ jouant un rôle déterminant en ce qui concerne la réponse IgE.

Chez l'atopique, les lymphocytes T spécifiques de l'allergène ont un profil de production de cytokines biaisé vers l'IL-4 au détriment de l'interféron-γ

L'étude de la réponse immunitaire des rongeurs met en évidence des clones $CD4^+$ Th1 qui sécrètent l'IL-2 et l'IFN-γ, des clones Th2 qui sécrètent l'IL-4 et l'IL-5 et des profils mixtes (Th0). Des clones Th2 sont régulièrement obtenus chez les animaux montrant une forte réponse IgE.

Chez l'homme, on peut caractériser des clones sécrétant de l'IL-4 et pas ou peu d'IFN-γ, capables d'aider les lymphocytes B autologues à commuter vers l'IgE, contrairement aux clones bons producteurs d'IFN-γ qui, dans certaines conditions, peuvent aider la production des autres classes d'immunoglobulines. La synthèse d'IL-2, d'IL-10 et d'IL-13 semble par contre peu compartimentée [22]. Considérées individuellement, les cellules T activées ont des profils de production d'interleukines diversifiés, reflétant l'autonomie relative de la régulation de chaque cytokine. La réponse immunitaire prise dans sa globalité présente ainsi un spectre de cytokines plus ou moins polarisé qui reflète la production de l'ensemble des clones lymphocytaires T spécifiques de l'antigène (fig. 3).

Dans le syndrome néphrotique, la production spontanée d'IgE et d'IgG4 dépendrait de la sécrétion d'IL-13 sans IL-4 [17]. Par contre, chez l'atopique comme chez le sujet parasité par des helminthes, on caractérise l'IL-4 ou son ARN messager, mais pas ou peu d'IFN-γ au niveau des lymphocytes T CD4 sanguins. L'analyse chez l'atopique des lymphocytes activés « mémoire » qui s'accumulent dans l'organe ou le tissu cible aboutit aux mêmes constatations, notamment après test de provocation.

S'agit-il d'une polarisation restreinte à la réponse aux allergènes ou plus globale ? Certaines études montrent que, chez un individu atopique, les clones T CD4 anti-*Dermatophagoides pteronyssinus* mais non les clones anti-anatoxine tétanique sont polarisés vers l'IL-4 au détriment de l'IFN-γ, alors que les clones anti-*D. pteronyssinus* dérivés d'un sujet apparié au HLA mais non atopique ont un profil inverse. Cependant, d'autres études suggèrent que les atopiques ont une réponse globalement biaisée vers la production d'IL-4 et la carence en IFN-γ, même vis-à-vis des antigènes non incriminés dans leur allergie (par exemple réponse des cellules T CD4 à la tuberculine) [22].

Si tous les antigènes ne sont pas des allergènes, cette base structurale encore très mal connue ne suffit pas à expliquer la mise en place d'une réponse IgE intempestive, car nous savons maintenant aussi que des individus non atopiques peuvent monter une réponse humorale et cellulaire non pathogène vis-à-vis des mêmes épitopes de ces molécules d'environnement.

Le problème de l'allergie se pose donc moins en termes de capacité globale de reconnaissance que de modalités de réponse aux molécules potentiellement allergéniques. Comme les conditions de stimulation *in vitro* peuvent influer sur le type de cytokines produites par les cellules T, il s'agit notamment de comprendre comment certains individus vont polariser exagérément leur réponse vers un spectre de cytokines favorisant la production d'IgE.

Un défaut d'induction des réponses productrices d'interféron-γ chez l'atopique ?

On connaît le rôle de l'IL-12, de l'IFN-α et du TGF-β et l'IFN-γ lui-même pour infléchir les réponses lymphocytaires vers un profil producteur d'IFN-γ [22]. À cause de l'antagonisme global IL-4/IFN-γ, l'IL-12 peut concourir à la réduction de la production d'IgE (directement ou en provoquant la sécrétion d'IFN-γ par les cellules NK). Par contre, l'IL-12 s'avère incapable d'inhiber la production d'IL-4 par des lymphocytes déjà polarisés vers le type Th2, même si elle peut induire transitoirement la production d'IFN-γ par ces clones.

Les cytokines de l'immunité naturelle (IL-12, IFN-α, TGF-β) produites par les cellules tissulaires et les macrophages sont-elles moins intensément induites par les allergènes, en général ou seulement chez l'atopique ? Les venins d'hyménoptères, les parasites, des polluants atmosphériques peuvent par exemple induire les prostaglandines PGE1 ou PGE2, qui respectent la production d'IL-4 mais répriment la synthèse d'IFN-γ (directement ou indirectement en réduisant la production d'IL-12). L'agression muqueuse, l'accompagnement de molécules régulatrices (prostaglandines, cytokines, protéases, etc.) pourrait ainsi infléchir localement la capacité de production d'IL-4 au détriment de l'IFN-γ.

L'IL-10 est produite en excès par les cellules mononucléées chez l'eczémateux atopique [20]. Elle inhibe la production des cytokines précédentes par les macrophages, et pourrait ainsi contribuer à réduire la production d'IFN-γ. L'IL-4 inactive également les macrophages, si bien que l'initiation de réponses de polarité Th2 empêche l'induction des réponses à polarité inverse Th1.

Le cercle vicieux initié par l'IL-4

L'agent crucial pour la réponse de type Th2 est sans conteste l'IL-4. C'est le facteur de croissance essentiel des cellules Th2, alors que l'IL-13 n'agit pas sur les cellules T. L'addition d'IL-4 biaise la production des cytokines en faveur de l'IL-4 au détriment de l'IFN-γ, et les souris dont le gène IL-4 a été détruit n'ont pas de réponses Th2.

L'IL-4 induisant l'IL-4, on conçoit la polarisation croissante de la réponse T et l'aide croissante à la réponse IgE qui risque d'aboutir à la quasi autonomisation de la production d'IgE. En effet, les cellules mononucléées de l'atopique sécrètent « spontanément » l'IgE, et le transfert à la souris SCID de cellules mononucléées prélevées chez un atopique aboutit au maintien de la production d'IgE [21]. Il est troublant de constater à cet égard qu'une liaison génétique a été observée chez l'homme entre la forte capacité de production

d'IgE et le polymorphisme de la région 5q31.1 où se trouve notamment le gène de l'IL-4 [18].

Bref, nous imaginons assez bien comment, une fois initiés, des lymphocytes T polarisés vers la production d'IL-4 non producteurs d'IFN-γ vont biaiser dans le même sens la maturation fonctionnelle des lymphocytes nouvellement activés ou réactivés par l'allergène. En outre, la production de cytokines par une cellule T différenciée restant modulable, la présence d'IL-4 liée à la réponse vis-à-vis d'un allergène donné risque de faire basculer les lymphocytes T spécifiques d'autres antigènes d'environnement vers un profil producteur d'IL-4, point de départ d'une polysensibilisation en tache d'huile.

Il nous reste à comprendre la mise en route de ce cercle vicieux, c'est-à-dire comment un lymphocyte T « naïf » dans un organisme exposé pour la première fois à l'allergène peut aider la commutation vers l'IgE, car la réponse des cellules T naïves récemment activées est généralement restreinte à la production d'IL-2.

L'initiation de la production d'IL-4 par les cellules T

Les lymphocytes T naïfs ($CD4^+$ $CD45RA^+$ $CD45RO^-$) réexposés régulièrement à l'antigène spécifique *in vitro* peuvent élargir spontanément leur synthèse de cytokines et se mettre à produire l'IL-4, en l'absence d'IL-4 exogène, en quantité suffisante pour aboutir à une polarité Th2 [16]. Une étape intermédiaire d'aide à la réponse IgE par les cellules T naïves peut être en outre assurée par la sécrétion d'IL-13 [6].

Dans ces expériences, la présence d'IL-1 ou l'engagement efficace de la voie CD28 s'avèrent indispensables, c'est-à-dire la reproduction *in vitro* des conditions d'exposition *in vivo* aux molécules d'environnement. En effet, l'exposition aux allergènes concerne essentiellement le compartiment muqueux ou le compartiment cutané. Le revêtement cutané en particulier est riche en IL-1 qui favorise le développement de la polarité Th2. Les cellules de Langerhans, les cellules dendritiques interstitielles sont des cellules présentatrices d'antigène « professionnelles » particulièrement aptes, par leur expression des molécules membranaires B7.1 (CD80) et surtout B7.2 (CD86), à délivrer aux lymphocytes T naïfs le « deuxième signal » indispensable à la pleine réponse des cellules T : l'engagement du CD28 est en effet indispensable à la production d'IL-4 et à l'initiation de la réponse IgE. L'expression de B7-2 semble particulièrement critique pour l'induction de la production d'IL-4 [10], qui à son tour stimule l'expression du B7-2 (alors que l'IFN-γ l'inhibe).

Enfin, des facteurs génétiques pourraient, indépendamment du contrôle de la reconnaissance de l'antigène par le HLA, déterminer la propension des lymphocytes T à produire certains profils de cytokines [15].

Le rôle régulateur des autres lymphocytes T doit aussi être considéré

La polarisation fonctionnelle existe également pour les cellules T CD8 ; certaines produisent de l'IL-4, expriment le CD40L, et peuvent ainsi se substituer *in vitro* aux cellules CD4 pour aider à la production d'IgE. Mais les lymphocytes T CD8 sont surtout de bons producteurs d'IFN-γ, et ils peuvent par conséquent exercer une fonction suppressive sur la réponse IgE. Par exemple, dans le syndrome hyper-IgE de Buckley, on retrouve des cellules T CD8 capables d'inhiber la transcription du gène Cε. Les lymphocytes CD8 expriment préférentiellement le ligand du CD30 (CD30L) qui inhiberait l'effet promoteur du switch lié à l'engagement du CD40. Les cellules T CD8 et les lymphocytes Tγδ pourraient exercer un rôle régulateur essentiel, en particulier dans l'établissement de la tolérance orale chez le jeune enfant et donc la prévention des allergies d'origine digestive [14].

RÉTROCONTRÔLE ISOTYPIQUE PAR L'IgE ET SES RÉCEPTEURS

Les anticorps IgE favorisent la présentation de l'allergène

Les allergènes complexés à l'IgE sont captés par l'entremise du FcεRI (cellules de Langerhans, monocytes/macrophages) ou du FcεRII/CD23 (cellules dendritiques interdigitantes, monocytes/macrophages, lymphocytes $B\mu\delta$ $CD23^+$). Ils seront alors ingérés et présentés en association avec les molécules HLA de classe II. Si l'on discute la responsabilité respective des 2 types de récepteurs à l'IgE, cette focalisation IgE-dépendante favorise l'activation des lymphocytes T CD4 spécifiques de l'allergène et contribue ainsi à l'emballement des réponses IgE spécifiques [3, 19].

Dans le cas du FcεRII/CD23, les immunocomplexes IgE peuvent aussi bloquer le clivage du récepteur ainsi que son interaction tripartite avec le CD21 et l'IgE membranaire des lymphocytes Bε. L'IgE peut exercer ainsi un feed-back négatif sur la production d'IgE et la fonction cytokine-like du CD23 soluble, mais les effets modulateurs du FcεRII/CD23 ne sont inversés qu'en présence de fortes concentrations d'IgE [4].

Les anticorps IgE en activant les mastocytes favorisent la production d'IgE

L'activation des mastocytes ou des basophiles via le FcεRI entraîne la sécrétion de cytokines

parmi lesquelles l'IL-4 et l'IL-13. Les mastocytes « TC » (tryptase$^+$ chymase$^+$) localisés sous les épithéliums (donc au voisinage des lymphocytes domiciliés dans la peau ou les muqueuses) produisent plus d'IL-4 que les mastocytes « T » insérés dans les épithéliums [5]. Fournissant de l'IL-4, les mastocytes peuvent aider les lymphocytes T « mémoire » domiciliés à proximité à s'engager vers la polarité production d'IL-4/absence d'IFN-γ. Les mastocytes représenteraient même la source tissulaire principale d'IL-4 dans la muqueuse inflammatoire de l'atopique [5]. L'éosinophile peut aussi produire de l'IL-4. Ces sources non lymphoïdes d'IL-4 ne sont pas négligeables, car les lymphocytes T « mémoire » tout juste réactivés par l'antigène doivent être incités à repolariser leur profil de production de cytokines.

En outre, mastocytes ou basophiles activés acquièrent le CD21 et le ligand du CD40, et peuvent délivrer *in vitro* aux lymphocytes B une aide directe par contact [12]. Les mastocytes activés pourraient alors se substituer aux lymphocytes T pour aider les lymphocytes B domiciliés dans le revêtement cutané ou muqueux à commuter vers l'IgE. Cette boucle de feed-back positif IgE-dépendante pourrait contribuer à expliquer l'existence d'allergies localisées par production locale d'IgE .

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE ET RÉGULATION ISOTYPIQUE

Les traitements à visée anti-allergique peuvent moduler la régulation isotypique

Les cromones peuvent inhiber sélectivement la production d'IgE et d'IgG4 en bloquant le switch orienté par l'IL-4. Le salbutamol aurait l'effet inverse.

Les glucocorticoïdes ont des effets complexes sur la production d'IgE : ils inhibent globalement la production de cytokines, y compris celle de l'IL-4, de même que l'induction du CD23, mais ils amplifient la production spontanée d'IgE par les lymphocytes B et leur réponse à l'IL-4. L'asthme cortico-résistant pourrait impliquer une faillite de l'action inhibitrice des corticoïdes sur la production des cytokines.

Les interférons inhibent globalement les réponses à l'IL-4 s'ils respectent dans certains modèles *in vitro* son action directive sur le switch IgE. On comprend ainsi que l'effet thérapeutique des interférons soit inconstant, d'autant que la production d'IgE est déjà initiée chez l'atopique. L'IL-12 s'avère capable d'inhiber la production d'IgE dans les modèles animaux.

La désensibilisation spécifique pourrait inverser le biais de production d'interleukines vers la synthèse d'interféron-γ

Le biais de production des cytokines par les lymphocytes T du sujet atopique n'apparaît pas irréversible. En effet, des clones T CD4 de patients allergiques exposés *in vitro* à une dose supraoptimale de peptide spécifique de *D. pteronyssinus* (100 fois la dose optimale) vont ensuite répondre à une dose optimale d'allergène sans produire d'IL-4, mais en continuant à produire l'IFN-γ. L'étude des cellules T CD4 anti-phospholipase A2 ou anti-pollen d'herbacées dérivées de patients allergiques confirme qu'à faible dose l'IL-4 est sécrétée, alors qu'une plus forte dose d'allergène induit conjointement l'IL-4 et l'IFN-γ. La dose d'antigène semble ainsi un facteur important.

Après désensibilisation spécifique *in vivo,* les ARN messagers d'IL-4 persistent au niveau tissulaire, mais des messagers d'IFN-γ apparaissent, ce qui tendrait à inverser le rapport IL-4/IFN-γ. Si la réactivité *in vitro* des lymphocytes T à l'allergène est globalement diminuée, la production d'IFN-γ par les cellules T de patients désensibilisés requiert alors des doses moins élevées de PLA2 que pour des clones de sujets sensibles au venin. Enfin, l'immunothérapie peut induire des cellules T CD8 à activité suppressive et réduire l'expression du CD23 par les lymphocytes [4, 7, 22].

CONCLUSION

Les lymphocytes B ne peuvent proliférer, échapper à leur mort programmée, commuter de classe d'immunoglobuline et se différencier en plasmocytes sécrétant l'IgE qu'en nouant des contacts, étroits mais transitoires, avec diverses cellules partenaires. D'autres partenaires interviendront une fois la réponse initiée, notamment des lymphocytes T CD8 régulateurs, voire des mastocytes sensibilisés. Les anticorps IgE complexés à l'allergène participent à la régulation de la production des IgE par l'entremise de leurs récepteurs de type I ou de type II. En raison des effets globalement amplificateurs de l'IL-4 non contrebalancée par l'IFN-γ et de l'IgE elle-même sur la réponse IgE, un seuil critique peut être franchi, entraînant l'échappement aux mécanismes régulateurs et pérennisant la production intempestive d'anticorps IgE.

Alors que la nature de ces diverses collaborations intercellulaires est maintenant établie au niveau moléculaire, que plusieurs allergènes majeurs ont été clonés, leurs épitopes immunodominants et leurs critères de présentation par la classe II du HLA identifiés, on comprend encore mal comment la différenciation fonctionnelle des

lymphocytes T est déviée chez l'atopique vers un profil défavorable de production d'interleukines. Pour rendre compte de l'accroissement de l'incidence des allergies dans nos pays, on a incriminé la pollution atmosphérique qui, agressant le revêtement muqueux, favoriserait l'induction intempestive de réponses biaisées vers la sécrétion d'IL-4 au détriment de l'IFN-γ, ou encore la raréfaction des infections microbiennes à germes intracellulaires, qui orientent dans le sens Th1 les réponses contemporaines aux antigènes d'environnement. Cependant, vouloir restreindre la (dé)régulation de la réponse IgE à l'antagonisme Th1/Th2 serait une vision trop simplificatrice : qu'il suffise de rappeler que l'IL-4 et l'IL-13 induisent aussi bien la commutation vers l'IgE que vers l'IgG4, alors que cette sous-classe d'anticorps induite, tout comme l'IgE, par des immunisations prolongées est plutôt associée à une activité anti-allergique...

RÉFÉRENCES

Le nombre de références étant limité, les revues générales récentes ont été privilégiées, à partir desquelles les travaux originaux pourront être retrouvés.

1. Banchereau J., Bazan F., Blanchard D., Brière F., Galizzi J.P., Van Kooten C., Liu Y.J., Rousset F., Saeland S. – The CD40 antigen and its ligands. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, *32*, 881-922.
2. Banchereau J., Rousset F. – Human B lymphocytes: phenotype, proliferation, and differenciation. *Adv. Immunol.*, 1992, *32*, 125-262.
3. Bieber T. – FcεRI on human Langerhans cells: a receptor in search of new functions. *Immunology Today*, 1994, *15*, 52-53.
4. Bonnefoy J.Y., Lecoanez-Henchoz S., Aubry J.P., Gauchat J.F., Graber P. – CD23 and B-cell activation. *Curr. Opin. Immunol.*, 1995, *7*, 355-359.
5. Brading P., Okayama Y., Howarth P.H., Church M.K., Holgate, S.T. – Heterogeneity of human mast cells based on cytokine content. *J. Immunol.*, 1995, *155*, 297-307.
6. Brinkmann V., Kristofic C. – TCR-stimulated naive human CD4$^+$ 45R0$^-$ T cells develop into effector cells that secrete IL-13, IL-5, and IFN-γ, but no IL-4, and help efficient IgE production by B cells. *J. Immunol.*, 1995, *154*, 3078-3087.
7. Dessaint J.P., Labalette M. – Régulation de la production des IgE chez l'homme. *Allergol. Immunol.*, 1994, *7*, 238-247.
8. Dessaint J.P., Labalette M., Capron A. – L'immunoglobuline E : d'une cible cellulaire unique à une multiplicité de cibles et de fonctions. *Rev. fr. Allergol.*, 1993, *33*, 1-11.
9. Durandy A., De Saint Basile G., Lisowska-Grospierre B., Gauchat J.F., Forveille M., Kroczek R.A, Bonnefoy J.Y., Fischer A. – Undetectable CD40 ligand expression on T cells and low B cell responses to CD40 binding agonists in human newborns. *J. Immunol.*, 1995, *154*, 1560-1568.
10. Freeman G.J., Boussiotis V.A., Anumanthan A., Bernstein G.M., Ke X.Y., Rennert P.D., Gray G.S., Gribben J.G., Nadler L.M. – B7-1 and B7-2 do not deliver identical costimulatory signals, since B7-2 but not B7-1 preferentially costimulates the initial production of IL-4. *Immunity*, 1995, *2*, 523-532.
11. Gagro A., Rabatic S. – Allergen-induced CD23 on CD4$^+$ T lymphocytes and CD21 on B lymphocytes in patients with allergic asthma: evidence and regulation. *Eur. J. Immunol.*, 1994, *24*, 1109-1114.
12. Gauchat J.F., Henchoz S., Mazzel G., Aubry J.P., Brunnet T., Blasey H., Life P., Talabot D., Flores-Romo L., Thompson J., Kishi K., Butterfield J., Dahinden C., Bonnefoy J.Y. – Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature*, 1993, *365*, 340-343.
13. He Y.W., Malek T.R. – The IL-2 receptor γc chain does not function as a subunit shared by the IL-4 and IL-13 receptors. Implication for the structure of the IL4 receptor. *J. Immunol.*, 1995, *155*, 9-12.
14. Holt P. – Immunoprophylaxis of atopy: light at the end of the tunnel? *Immunology Today*, 1994, *15*, 484-489.
15. Hsieh C.S., Macatonia S.E., O'Garra A., Murphy K.M. – T cell genetic background determines default T helper cell phenotype development *in vitro*. *J. Exp. Med.*, 1995, *181*, 713-721.
16. Kalinsky P., Hilkens C.M.U., Wierenga E.A., van der Pouw-Kraan T.C.T.M., van Lier R.A.W., Bos J.D., Kaspenberg M.L., Snijdewint F.G.M. – Functional maturation of human naive T helper cells in the absence of accessory cells. Generation of IL-4-producing T helper cells does not require exogenous IL-4. *J. Immunol.*, 1995, *154*, 3753-3760.
17. Kimata H., Fujimoto M., Furusho K. – Involvement of interleukin (IL)-13, but not IL-4, in spontaneous IgE and IgG4 production in nephrotic syndrome. *Eur. J. Immunol.*, 1995, *25*, 1497-1501.
18. Marsh D.G., Neely J.D., Breazeale D.R., Ghosh B., Freidhoff L.R., Ehrlich-Kautzke E., Schou C., Krishnaswamy G., Beaty T.H. – Linkage analysis of IL-4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science*, 1994, *264*, 1152-1156.
19. Maurer D., Ebner C., Reininger B., Fiebinger E., Kraft D., Kinet J.P., Stingl G. – The high affinity IgE receptor (FcεRI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J. Immunol.*, 1995, *154*, 6285-6290.
20. Ohmen J.D., Hanifin M., Nickoloff B.J., Wyzykowski R., Kim J., Jullien D., McHugh T., Nassif A.S., Chan S.C., Modlin R.L. – Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis: Contasting cytokine pattern with delayed-type hypersensitivity. *J. Immunol.*, 1995, *154*, 1956-1963.
21. Pestel J., Jeannin P., Delneste Y., Dessaint J.P., Cesbron J.Y., Capron A., Tsicopoulos A., Tonnel A.B. – Human IgE in SCID mice reconstituted with peripheral mononuclear cells from *Dermatophagoides pteronyssinus*-sensitive patients. *J. Immunol.*, 1994, *153*, 3804-3810.
22. Romagnani S. – Lymphokine production by human disease in disease states. *Annu. Rev. Immunol.*, 1994, *32*, 227 - 257.
23. Thyphronitis G., Katona I.M., Gause W.C., Finkelman F.D. – Germline and productive Cε gene expression during *in vivo* IgE responses. *J. Immunol.*, 1993, *151*, 4128-.
24. Van der Stoep N., Korver W., Logtenberg T. – *In vivo* and *in vitro* IgE isotype switching in human B lymphocytes: evidence for a predominantly direct IgM to IgE class switch program. *Eur. J. Immunol*,. 1994, *24*, 1307-1311.
25. Zhang K., Mills F.C., Saxon A. – Switch circles from IL-4 directed ε class switching from human B lymphocytes. Evidence for direct, sequential, and multiple step sequential switch from μ to ε Ig heavy chain gene. *J. Immunol.*, 1994, *152*, 3427-3435.
26. Zurawski G., De Vries J.E. – Interleukin 13, an interleukin 4 – like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunology Today*, 1994, *15*, 19-26.

■ ■ ■