

Tolérance ou réactivité aux allergènes

Tolerance or reactivity to allergens

J.-P. Dessaint

Service d'immunologie, UPRES EA 2686, CHU 59037 Lille cedex, France

Reçu le 4 janvier 2006 ; accepté le 6 janvier 2006

Disponible sur internet le 20 février 2006

Résumé

La tolérance périphérique vis-à-vis des allergènes, souvent partielle, s'établit principalement par déviation immunitaire ou suppression par des lymphocytes T régulateurs adaptatifs. La plasticité de réponse des cellules dendritiques et des cellules T face aux antigènes et aux effets modulateurs des infections peut entraîner, sur un fond génétique prédisposant, un défaut d'acquisition ou une rupture de tolérance aux allergènes. L'immunothérapie spécifique infléchit la réponse vers une tolérance accrue de l'allergène, en estompant la polarisation de type 2 des lymphocytes spécifiques et/ou en activant des cellules T régulatrices et la production d'IL-10.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The default response to allergens is peripheral tolerance, often partial, mainly through immune deviation or suppression by adaptive regulatory T cells. Functional plasticity of dendritic cells and T cells on contact with antigens plus the modulating effects of infection may lead to a failure to acquire or a rupture of immunological tolerance to allergens in genetically predisposed individuals. Specific immunotherapy can restore tolerance by switching allergen-specific responses to less polarized lymphocytes and/or by activating regulatory T cells and IL-10 production.

© 2006 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Tolérance ; Cellules dendritiques ; Lymphocytes T régulateurs ; IL-10 ; TGF- β

Keywords: Tolerance; Dendritic cells; Regulatory T cells; IL-10; TGF- β

Les réarrangements des gènes des récepteurs des cellules T ou B créent un vaste répertoire de reconnaissance pour des réponses adaptatives diversifiées et interactives. Confrontés à un antigène, les lymphocytes porteurs d'un récepteur d'affinité suffisante peuvent répondre selon deux modalités opposées et en conserver la mémoire : proliférer et se différencier en effecteurs (avec du point de vue clinique immunité protectrice ou immunopathologie) ou tolérer spécifiquement cet antigène (tolérogène), totalement (pas d'effecteurs détectables) ou partiellement (réponse limitée à certains effecteurs, non protectrice ou non pathogène). Cette décision est orientée par la présence ou

l'absence de signaux complémentaires, certains tenant à l'antigène, d'autres émis ou relayés par les cellules de proximité, notamment les cellules dendritiques et les autres lymphocytes.

Face aux divers antigènes, le système immunitaire est réactif contre certains et tolérant à d'autres. Pour les allergènes potentiels, ces modalités de réponse opposent les sujets allergiques et ceux qui ne le sont pas, mais il y a toujours des allergènes auxquels un patient polysensibilisé n'est pas réactif.

1. Les modalités de tolérance périphérique

Pour des molécules étrangères, la tolérance ne peut s'instaurer qu'au niveau des lymphocytes matures (tolérance périphérique). L'exposition au sein d'une muqueuse est particulièrement propice (tolérance orale, tolérance inhalée).

Adresse e-mail : jpdessaint@chru-lille.fr (J.-P. Dessaint).

La tolérance peut affecter directement les lymphocytes susceptibles de se différencier en effecteurs. La délétion des lymphocytes spécifiques (apoptose après activation par l'antigène, avortement clonal) requerrait une forte exposition à l'antigène. L'anergie (inactivation fonctionnelle, paralysie) découle d'une carence en signaux de costimulation et rend la cellule réfractaire à une nouvelle sollicitation par l'antigène. Le principal récepteur de costimulation est CD28, mais ses ligands CD86 ou CD80 ne deviennent abondants que sur une cellule dendritique mature. La déviation immunitaire remplace une modalité effectrice par une autre, moins efficace en termes de protection ou d'immunopathogénicité.

La tolérance peut aussi être due à la suppression des réponses effectrices par les cellules régulatrices (T_{reg}). Les cellules T_{reg} naturelles se caractérisent par leur intense expression du récepteur de forte affinité pour l'IL-2 ($CD4^+CD25^{fort+}$). Décélabiles dès la naissance [1], elles ont un répertoire diversifié et freinent les réponses contre le « soi » et le « non soi ». Les mutations du gène *FOXP3* qui contrôlent leur développement entraînent des manifestations auto-immunes, d'allergie alimentaire et d'eczéma à IgE élevées. Les cellules T_{reg} adaptatives sont hétérogènes quant à leurs marqueurs, leur dénomination et leur mode de suppression. Naturels ou adaptatifs, les lymphocytes T_{reg} ($CD4^+CD25^{fort+}$ *FOXP3*⁺) inhibent les autres lymphocytes au stade précoce de leur différenciation effectrice (plus différenciés, ils y sont moins sensibles, en particulier les effecteurs $Th2$ [2]). D'autres cellules T agissent par sécrétion de cytokines inhibitrices, IL-10 (cellules $Tr1$, *FOXP3*⁺) ou TGF- β (cellules $Th3$, notamment dans la tolérance orale). Le TGF- β peut induire la différenciation des cellules $CD4^+$ conventionnelles (initialement $CD25^-$) vers le phénotype $CD4^+CD25^{fort+}$ *FOXP3*⁺ ou la production d'IL-10 [3], si bien que la caractérisation des cellules T_{reg} et de leur mode d'action est difficile. De plus, des effecteurs à polarisation opposée s'inhibent réciproquement (via l'interféron- γ et l'IL-4), mais peuvent aussi avoir un effet régulateur via l'IL-10, cytokine non polarisée chez l'homme. Les cellules B peuvent agir de même en produisant de l'IL-10 ou du TGF- β 1.

À faible exposition (cas des allergènes) la tolérance affecte surtout les cellules T par déviation immunitaire ou suppression. Spécifiquement induites par la reconnaissance de l'antigène, ces deux modalités opèrent par cytokines ou contact intercellulaire et peuvent donc retentir sur d'autres réponses immunitaires (effet de proximité, tolérance « infectieuse » ou « dominante »).

2. La rupture de tolérance entraîne une réponse effectrice à l'antigène

Elle peut être due à l'émergence de lymphocytes réactifs (greffe de lymphocytes normaux ou expansion homéostatique en cas de lymphopénie), mais s'agissant de l'allergie ce sera par réexposition à l'antigène en conditions propices à l'immunogénicité, qu'elles découlent des conditions d'exposition ou de l'effet collatéral d'autres réponses.

L'opposition réponse–tolérance, d'abord conçue en termes de « soi–non-soi », a évolué en reconsidérant le rôle de l'immunité naturelle. La distinction « non-soi microbien » ou « dan-

gereux–inoffensif » est due à des récepteurs ancillaires (*pattern recognition receptors*, PRRs) de profils moléculaires propres aux micro-organismes ou générateurs de « danger » et d'agression tissulaire. Les principaux appartiennent aux familles *Toll* (*toll-like receptors*, TLR), NOD (*nucleotide-binding oligomerization*) et lectines C. Ils sont diversement exprimés selon le type de cellule dendritique et son degré de maturation, et l'effet (pro-inflammatoire ou tolérogène) d'un récepteur PRR dépend de la nature et la dose du ligand. Les ligands des récepteurs lectiniques entraînent une maturation incomplète qui rend tolérogène la cellule dendritique. Les ligands pro-inflammatoires des récepteurs TLR ou NOD vont provoquer la maturation des cellules dendritiques, réprimer leur production d'IL-10, induire celle d'IL-6 (qui lève l'inhibition due aux cellules $CD4^+CD25^{fort+}$) [4] ou d'IL-12 (qui estompe l'effet des $CD4^+CD25^{fort+}$ sur les précurseurs $Th1$) [5].

Les cellules $CD4^+CD25^{fort+}$ portent aussi des récepteurs TLR4 et TLR5 capables d'activer leur fonction suppressive [6, 7] et les cellules B sécrètent de l'IL-10 via l'engagement de TLR4 ou TLR9. Les effecteurs $Th2$ portent le récepteur à domaines mucine (TIM-1) cible du virus de l'hépatite A et capable de rompre la tolérance [8]. Mais, le rôle des infections n'est pas univoque : induisant la maturation des cellules dendritiques et réprimant l'IL-10, elles peuvent faciliter d'ultérieures réponses allergiques [9–11].

Cette évolution conceptuelle place la plasticité des cellules dendritiques et des réponses des lymphocytes T conventionnels au cœur de la décision réactivité–tolérance et de l'hypothèse « hygiéniste » : moins qu'un défaut d'« apprentissage » des réponses $Th1$, le manque d'exposition précoce et répété aux agents microbiens compromettrait l'émergence des cellules T_{reg} adaptatives.

3. L'allergie, un manque de tolérance ?

L'extrême thymodépendance de la réponse allergique place le dialogue entre cellules dendritiques et cellules T au cœur de l'initiation de la synthèse de l'IgE et de la réponse $Th2$. Les sujets non allergiques ont une réponse immunitaire absente ou modérée vis-à-vis des allergènes, reflétant un état de tolérance le plus souvent partielle, mais non pathogène, en partie due à des cellules $CD4^+CD25^{fort+}$ spécifiques des allergènes [12].

La tolérance orale prévient les allergies alimentaires [13] et contribue vraisemblablement à l'efficacité de l'immunothérapie spécifique (ITS) par voie sublinguale. Les lymphocytes T intestinaux producteurs de TGF- β sont raréfiés dans l'allergie aux protéines du lait [14]. Sa régression spontanée s'accompagne dans le sang périphérique de cellules $CD4^+CD25^{fort+}$ [15] ou productrices d'IL-10 [16], et les rares enfants dont l'allergie à l'arachide régresse ont une déviation immunitaire vers la production d'interféron- γ [17], suggérant l'instauration d'une tolérance partielle lors de l'amélioration clinique.

Les allergiques n'ont pas de déficit global de la tolérance (pas de manifestations auto-immunes). Ils ont des cellules $CD4^+CD25^{fort+}$, mais les superantigènes microbiens pourraient lever leur effet suppresseur [18]. Pour les allergènes, les différences portent sur des mécanismes de déviation immunitaire ou

de suppression. Chez le sujet sain, une réponse modérée de type Th1 ou Tr1 [19] ou une commutation de classe d'anticorps autre qu'IgE [20] reflètent la tolérance partielle de l'allergène. L'exposition initiale à l'IL-10 favorise la réponse IgG4 au détriment de l'IgE et prévient la maturation des cellules dendritiques. Chez l'allergique, le nombre ou la fonction des cellules T_{reg} circulantes sont (inconstamment) réduits, qu'il s'agisse de lymphocytes T CD4⁺CD25^{fort+} [12,18,21–24] et/ou producteurs d'IL-10 [20,23–26]. Leur effet suppresseur peut être plus net sur les réponses Th1 que Th2 [21,22]. Le défaut de production d'IL-10 peut être corrigé par l'ITS [20,23,24,27] ou l'utilisation d'oligonucléotides ligands du TLR9 [28]. Les corticoïdes ont des effets nuancés, prévenant ou favorisant l'apparition de cellules T_{reg} adaptatives [23,29].

Les maladies allergiques sont multifactorielles et des variants génétiques pourraient contribuer au défaut de tolérance, qu'il s'agisse de polymorphismes des gènes de CD152/CTLA-4, IL-10 ou TGF-β1, molécules impliquées dans les mécanismes de suppression immunitaire, ou de CD14 et des récepteurs TLR, NOD2 ou TIM-1/TIM-3 susceptibles de moduler les cellules dendritiques ou les cellules T spécifiques, y compris durant la vie in utero et l'allaitement [30]. Une fois instaurée, la réponse Th2 aux allergènes sera difficile à dévier [31] et réprimera les cellules T_{reg} [32], pérennisant l'allergie...

Références

- [1] Thornton CA, Upham JW, Wikstrom ME, Holt BJ, White GP, Sharp MJ, et al. Functional maturation of CD4⁺CD25⁺CTLA4⁺CD45RA⁺ T regulatory cells in human neonatal T cell responses to environmental antigens-allergens. *J Immunol* 2004;173:3084–92.
- [2] Cosmi L, Liotta F, Angeli R, Mazzinghi B, Santarlasci V, Manetti R, et al. Th2 cells are less susceptible than Th1 cells to the suppressive activity of CD25⁺ regulatory thymocytes because of their responsiveness to different cytokines. *Blood* 2004;103:3117–21.
- [3] Zheng SG, Wang JH, Gray JD, Soucier H, Horwitz DA. Natural and induced CD4⁺CD25⁺ cells educate CD4⁺CD25[−] cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-β, and IL-10. *J Immunol* 2004;172:5213–21.
- [4] Doganci A, Eigenbrod T, Krug N, De Sanctis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, et al. The IL-6R alpha chain controls lung CD4⁺CD25⁺ T_{reg} development and function during allergic airway inflammation in vivo. *J Clin Invest* 2005;115:313–25.
- [5] King IL, Segal BM. IL-12 induces CD4⁺CD25[−] T cell activation in the presence of T regulatory cells. *J Immunol* 2005;175:641–5.
- [6] Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med* 2003;197:403–11.
- [7] Crellin NK, Garcia RV, Hadisfar O, Allan SE, Steiner TS, Levings MK. Human CD4⁺ T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells. *J Immunol* 2005;175:8051–9.
- [8] Umetsu SE, Lee WL, McIntire JJ, Downey L, Sanjanwala B, Akbari O, et al. TIM-1 induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance. *Nat Immunol* 2005;6:447–54.
- [9] Brimnes MK, Bonifaz L, Steinman RM, Moran TM. Influenza virus-induced dendritic cell maturation is associated with the induction of strong T cell immunity to a coadministered, normally nonimmunogenic protein. *J Exp Med* 2003;198:133–44.
- [10] Dahl ME, Dabbagh K, Liggett D, Kim S, Lewis DB. Viral-induced T helper type 1 responses enhance allergic disease by effects on lung dendritic cells. *Nat Immunol* 2004;5:337–43.
- [11] van Bente IJ, van Drunen CM, Koevoet JL, Koopman LP, Hop WC, Osterhaus AD, et al. Reduced nasal IL-10 and enhanced TNF-α responses during rhinovirus and RSV-induced upper respiratory tract infection in atopic and non-atopic infants. *J Med Virol* 2005;75:348–57.
- [12] Ling EM, Smith T, Nguyen XD, Pridgeon C, Dallman M, Arbery J, et al. Relation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet* 2004;363:608–15.
- [13] Chehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:3–12.
- [14] Pérez-Machado MA, Ashwood P, Thomson MA, Latcham F, Sim R, Walker-Smith JA, et al. Reduced transforming growth factor-β1-producing T cells in the duodenal mucosa of children with food allergy. *Eur J Immunol* 2003;33:2307–15.
- [15] Karlsson MR, Rugtveit J, Brandtzaeg P. Allergen-responsive CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in children who have outgrown cow's milk allergy. *J Exp Med* 2004;199:1679–88.
- [16] Tiemessen MM, Van Ieperen-Van Dijk AG, Bruijnzeel-Koomen CA, Garssen J, Knol EF, Van Hoffen E. Cow's milk-specific T-cell reactivity of children with and without persistent cow's milk allergy: key role for IL-10. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:932–9.
- [17] Turcanu V, Maleki SJ, Lack G. Characterization of lymphocyte responses to peanuts in normal children, peanut-allergic children, and allergic children who acquired tolerance to peanuts. *J Clin Invest* 2003;111:1065–72.
- [18] Ou LS, Goleva E, Hall C, Leung DY. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:756–63.
- [19] Heaton T, Rowe J, Turner S, Aalberse RC, de Klerk N, Suriyaarachchi D, et al. An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in-vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet* 2005;365:142–9.
- [20] Reefer AJ, Carneiro RM, Custis NJ, Platts-Mills TA, Sung SS, Hammer J, et al. A role for IL-10-mediated HLA-DR7-restricted T cell-dependent events in development of the modified Th2 response to cat allergen. *J Immunol* 2004;172:2763–72.
- [21] Bellinghausen I, Klostermann B, Knop J, Saloga J. Human CD4⁺CD25⁺ T cells derived from the majority of atopic donors are able to suppress TH1 and TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:862–8.
- [22] Grindebacke H, Wing K, Andersson AC, Suri-Payer E, Rak S, Rudin A. Defective suppression of Th2 cytokines by CD4CD25 regulatory T cells in birch allergics during birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1364–72.
- [23] Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:961–8.
- [24] Gardner LM, Thien FC, Douglass JA, Rolland JM, O'Hehir RE. Induction of T^{regulatory} cells by standardized house dust mite immunotherapy: an increase in CD4⁺CD25⁺ interleukin-10⁺ T cells expressing peripheral tissue trafficking markers. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1209–19.
- [25] Bullens DM, Van Den Keybus C, Dilissen E, Kasran A, Ceuppens JL. Allergen-specific T cells from birch-pollen-allergic patients and healthy controls differ in T helper 2 cytokine and in interleukin-10 production. *Clin Exp Allergy* 2004;34:879–87.
- [26] Robinson DS, Larche M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004;114:1389–97.
- [27] Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025–34.
- [28] Moseman EA, Liang X, Dawson AJ, Panoskaltis-Mortari A, Krieg AM, Liu YJ, et al. Human plasmacytoid dendritic cells activated by CpG oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Immunol* 2004;173:4433–42.
- [29] Stock P, Akbari O, Dekruyff RH, Umetsu DT. Respiratory tolerance is inhibited by the administration of corticosteroids. *J Immunol* 2005;175:7380–7.
- [30] Dessaint JP. Génétique de l'asthme et des allergies. *Rev Fr Allergol* 2005;45:200–7.
- [31] Yasumi T, Katamura K, Okafuji I, Yoshioka T, Meguro TA, Nishikomori R, et al. Limited ability of antigen-specific Th1 responses to inhibit Th2 cell development in vivo. *J Immunol* 2005;174:1325–31.
- [32] Pace L, Pioli C, Doria G. IL-4 modulation of CD4⁺CD25⁺ T regulatory cell-mediated suppression. *J Immunol* 2005;174(12):7645–53.