

Immunothérapie sublinguale et orale de l'allergie alimentaire : effets cliniques et signification des modifications immunologiques

Sublingual and oral immunotherapy for food allergy: Outcome and immunological modifications

D.-A. Moneret-Vautrin

Service d'allergologie, centre hospitalier Épinal maison médicale Saint-Jean, 31, rue Thiers, 88000 Épinal, France

Reçu le 13 janvier 2011 ; accepté le 14 janvier 2011

Résumé

La tolérance alimentaire physiologique repose sur l'immunité muqueuse, liée à l'exclusion antigénique par les IgA sécrétoires et IgM pentamériques spécifiques, à l'interaction de l'immunité innée avec la flore commensale exerçant des effets immunomodulateurs favorables, aux réponses immunes adaptatives exercées par les T-régulateurs (Tregs) induits par les cellules dendritiques tolérogènes. L'activité des Tregs est amoindrie dans l'allergie alimentaire IgE-dépendante. Son élévation caractérise la guérison naturelle. L'immunothérapie sublinguale aux pollens appliquée à l'allergie alimentaire croisée bouleau-Prunoidées donne des résultats décevants. Une efficacité partielle de l'ITSL à la noisette, kiwi, laits animaux, arachide, s'accompagne d'une augmentation des IgG4 spécifiques, et peut annuler le risque d'anaphylaxie aux traces en élevant le seuil réactogène. Les espoirs actuels se fondent sur l'immunothérapie orale. L'ITO au lait et à l'œuf obtient des guérisons. L'ITO à l'arachide obtient une tolérance partielle. La production d'IgG4 spécifiques est très fréquente. La diminution d'activation des basophiles est en relation avec l'effet bloquant du sérum induit par l'ITO. Les études *in vitro* de stimulation des cellules sanguines mononucléées par l'allergène montrent le développement de l'activité Tregs, soutenu par l'augmentation des cytokines IL-10 et TGF-beta, la diminution des cytokines Th2, la production de cytokines pro inflammatoires et la sous-expression de gènes de l'apoptose dans l'IT à l'arachide. La complexité des modifications immunologiques induite par l'ITO est probablement différente de celle de la guérison naturelle. L'accoutumance et la tolérance pourraient être deux étapes consécutives dont la balance dépendrait de l'intensité de la sensibilisation résiduelle et de l'aptitude génétique à développer une activité T régulatrice. L'ITO sous omalizumab et l'IT par voie épicutanée sont des tentatives intéressantes prochaines.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie alimentaire ; Immunité muqueuse ; Immunothérapie sublinguale ; Immunothérapie orale ; Tregs

Abstract

The physiological food oral tolerance depends on the mucosal immunity, linked to the antigenic exclusion by specific secretory IgA and pentameric IgM, to the interaction between the innate immunity and the commensal flora, to the adaptative immune responses by regulatory T cells induced by tolerogenic dendritic cells. The Treg activity is decreased in IgE dependant food allergy. Its increase correlates with the natural recovery. Unsatisfactory results of sublingual immunotherapy (SLIT) to pollens characterize cross allergy to Prunoideae. A clinical partial effect and an increase of specific IgG4 have been obtained by SLIT to hazelnut, kiwi, cow's and goat's milks, peanut, erasing the risk of anaphylaxis to masked allergens. A great hope is based on oral immunotherapy (OIT). OIT to milk and egg leads to recovery in most cases. Peanut OIT obtains desensitization, increasing the clinical threshold of reactivity. One observes the frequent production of specific IgG4 as well as the decrease of basophil activation related to the blocking effect of the post OIT serum. The implication of Treg activity is supported by the increase of IL-10, TGF-beta and the decrease of Th2 cytokines from stimulated blood mononuclear cells. The production of pro-inflammatory cytokines and a decrease of expression of certain genes of apoptosis indicate the complexity of immunological modifications partly different from immune responses substantiating the natural recovery. The desensitization and the tolerance may be two consecutive steps of immunological modifications. The balance between both effects may depend on the intensity of the residual sensitization and on the genetic capacity to develop a regulatory T cell activity. OIT with the use of omalizumab and epicutaneous IT are interesting trials in progress.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Food allergy; Mucosal immunity; Oral immunotherapy; Sublingual immunotherapy; Regulatory T-cells

Adresse e-mail : anne.moneret-vautrin@ch-epinal.fr.

1. Introduction

Les allergies alimentaires sont devenues un problème de Santé publique en raison de leur fréquence à tous les âges de la vie, de leur sévérité potentielle, de l'augmentation nette de l'anaphylaxie, et du risque croissant de réactions aux allergènes masqués ou nouveaux caractérisant l'alimentation industrielle [1–3]. La stratégie thérapeutique de l'éviction altère notablement la qualité de vie par la difficulté croissante de sa réalisation. L'éviction stricte n'empêche pas le développement de la sensibilisation avec l'âge, et est incriminée dans l'augmentation de la réactivité clinique, se traduisant par une sévérité accrue ou bien par un seuil réactogène plus bas [4,5]. Elle n'est plus une sécurité suffisante pour les sujets les plus allergiques. La majorité des allergies sévères est IgE-dépendante, ce qui justifie l'institution des immunothérapies. Les premiers essais d'immunothérapie orale sont anciens [6–8]. La reprise des tentatives depuis une dizaine d'années pour le lait et l'œuf a permis d'assurer, par la proportion des succès et par la constatation des effets immunologiques, qu'il s'agit bien d'une thérapeutique prometteuse et qu'elle peut être engagée dans les cas les plus sérieux [9–12]. Les études récentes s'appliquent désormais à l'allergie à l'arachide, allergie alimentaire la plus sévère et dont le taux de guérison naturelle est de moins de 20 %, voire de 10 % des cas [13–16]. Cette revue des études publiées s'attache aux modifications immunologiques induites par l'immunothérapie aux allergènes alimentaires, par les voies sous-cutanée, sublinguale et orale, à la lumière des connaissances actuelles sur l'immunité muqueuse et sur la tolérance physiologique aux antigènes alimentaires, et sur les mécanismes connus des immunothérapies aux aéroallergènes.

2. Immunité muqueuse et tolérance alimentaire physiologique

Le fœtus naît en état de polarisation Th2. À la naissance, il est démontré qu'une réponse lymphocytaire T existe vis-à-vis des antigènes alimentaires auxquels le fœtus a été exposé par le biais de la circulation placentaire. La balance Th1-Th2 se rétablit graduellement dans les six premiers mois [17–19]. Le tube digestif stérile à la naissance est ensuite colonisé par une flore bactérienne.

La maturation du système immunitaire muqueux, assurant la tolérance physiologique aux antigènes alimentaires, est assurée conjointement par les effets immunomodulateurs de certaines espèces de la microflore intestinale, par de nombreux facteurs immunologiques protecteurs délivrés par le lait maternel, et par le passage permanent à très faibles doses d'antigènes alimentaires passés dans le lait maternel.

Brièvement, l'homéostasie de l'immunité muqueuse, présidant à la tolérance des antigènes alimentaires, repose sur trois systèmes, dont le premier est représenté par la barrière muqueuse, assurant une perméabilité sélective dépendant de diverses cytokines, et du rôle des immunoglobulines polymériques (IgA sécrétoires dimériques, et IgM pentamériques spécifiques) qui, sécrétées dans la lamina propria, puis passant dans les entérocytes, exercent à la surface apicale des

entérocytes l'exclusion antigénique [20]. Parallèlement, le passage d'IgG spécifiques à travers l'épithélium leur permet, après leur association avec des récepteurs spécifiques, de capturer l'antigène. Les complexes formés sont ensuite internalisés par les cellules dendritiques (CD) qui migrent dans les ganglions mésentériques [21].

Le second système est lié à l'interaction de l'immunité innée et de la flore commensale : par la synthèse de peptides antibactériens par les cellules de Paneth, l'immunité innée oriente la composition de la flore intestinale dans un sens immunomodulateur favorable [22]. Le troisième système, mis en place consécutivement au second, est l'induction par des CD tolérogènes, de T-régulateurs (Tregs) induisant la suppression de réponses immunes des T-effecteurs que sont les Th1, Th2, Th17, Th9 et Th22, et des B lymphocytes [23–25].

De très nombreux cofacteurs engagent la maturation des CD immatures. Selon l'orientation qui leur est donnée, elles sécrètent différentes cytokines qui déterminent la différenciation des lymphocytes T-naïfs en Th1, Th2, Tregs, Th17, Th9, Th 22 [23,24].

Diverses populations constituent les Tregs : les Tregs périphériques sont définis par un ensemble de marqueurs phénotypiques : CD4 + CD25 + CTLA4 + CD127low, partageant le facteur de transcription Foxp3 [26,27]. Si les Tregs naturels ont d'abord été mis en relation avec le contrôle de réponse aux antigènes du self, il est établi que des allergènes (aéroallergènes comme allergènes alimentaires) induisent leur prolifération. En outre, ces allergènes pourraient créer des Tregs similaires à partir de lymphocytes CD4 + CD25 + CD127hi. Cette faculté de conversion paraît réduite chez le sujet allergique, comparé aux non atopiques [28,29]. Ces Tregs migrent préférentiellement dans les organes lymphoïdes, comme les ganglions mésentériques, lieu principal de la réponse immune aux antigènes alimentaires. La mutation du gène Foxp3 à la base du syndrome IPEX s'accompagne de multiples allergies alimentaires, documentant l'implication des Tregs dans la tolérance alimentaire [30]. D'autres Tregs, induits par la présentation d'antigènes par voie orale et colonisant principalement la muqueuse digestive sont définis par leur profil en cytokines : les Tr1 sécrètent IL-10, les Th3 sécrètent TGF-beta [27].

Il est notable que les facteurs engageant l'orientation des CD donc le type de lymphocytes T et consécutivement la tolérance ou la sensibilisation peuvent provenir de conditions environnementales : l'exposition cutanée aux allergènes alimentaires séjournant dans l'atmosphère de l'habitat favorise la sensibilisation au détriment de la tolérance : suspectée pour l'arachide par une enquête épidémiologique [31], elle est expérimentalement établie [32]. L'exposition cutanée aux UV induit la synthèse au niveau cutané de vitamine D. Or le calcitriol promeut la production de Tregs sécrétant IL-10 [33]. L'acide rétinoïque, issu de la vitamine A exerce des effets complexes sur la régulation de l'activation des populations lymphocytaires. Il intervient dans la balance Th1-Th2 et, en présence de TGF-beta, induit la génération de Tregs [33,34].

L'orientation dépend principalement de stimuli de l'immunité innée : les PAMPS (motifs moléculaires communs aux

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3386272>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3386272>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)