

## Implication des cellules dendritiques en pathologie respiratoire allergique

G. Deslee<sup>1, 2</sup>, H. Hammad<sup>1</sup>, C. Rataczak<sup>1</sup>, N. Just<sup>1, 3</sup>, I. Tillie-Leblond<sup>1, 3</sup>, F. Lebargy<sup>2</sup>, J. Pestel<sup>1</sup>, A.-B. Tonnel<sup>1, 3</sup>

### Résumé

**Introduction** Les cellules dendritiques (cellules dendritiques) sont capables de présenter l'antigène aux lymphocytes T et d'orienter la réponse immune vers un profil Th1 ou Th2.

**État des connaissances** Cette synthèse expose une série de travaux portant sur l'étude comparative des cellules dendritiques issues de patients allergiques aux acariens et de sujets sains, en conditions expérimentales *in vitro* et *in vivo*. Ces travaux ont permis de montrer que les cellules dendritiques de patients allergiques aux acariens : *i*) capturent plus efficacement l'allergène d'acarien, *ii*) sécrètent après stimulation avec l'allergène d'acarien un panel particulier de cytokines et de chimiokines, et expriment préférentiellement certaines molécules de co-stimulation favorisant un profil Th2, *iii*) induisent après stimulation par l'allergène d'acarien une sécrétion de cytokines de type Th2 par les lymphocytes T, et *iv*) favorisent le développement d'une réaction inflammatoire de type Th2 spécifique de l'allergène dans un modèle *in vivo* de souris humanisée.

**Perspectives** La modulation fonctionnelle des cellules dendritiques pourrait constituer la base de nouveaux concepts thérapeutiques en pathologie allergique respiratoire.

**Conclusions** Ces résultats montrent l'existence de spécificités phénotypiques et fonctionnelles des cellules dendritiques chez les patients allergiques aux acariens, et soulignent le rôle-clé des cellules dendritiques dans la physiopathologie de la réponse respiratoire allergène-dépendante.

**Mots-clés :** Cellule dendritique • Allergies respiratoires • Cytokines • Immunologie • Physiopathologie.

<sup>1</sup> INSERM U416, IFR 17, Institut Pasteur, Lille, France.

<sup>2</sup> Service de Pneumologie, Hôpital Maison Blanche, CHU, Reims, France.

<sup>3</sup> Département de Pneumologie, Hôpital Calmette, CHU, Lille, France. Cette figure peut-être visualisée en couleur via <http://www.splf.org/rmr/depotElectronique/xxx.htm>

**Tirés à part :** J. Pestel, INSERM U-416, Institut Pasteur, 1, rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex, France. [joel.pestel@pasteur-lille.fr](mailto:joel.pestel@pasteur-lille.fr)

Réception version princeps à la Revue : 02.09.2003.

Retour aux auteurs pour révision : 07.11.2003.

Réception 1<sup>ère</sup> version révisée : 02.12.2003.

Acceptation définitive : 19.12.2003.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 549-55

## Involvement of dendritic cells in allergic airway diseases (Implication des cellules dendritiques en pathologie respiratoire allergique)

G. Deslee, H. Hammad, C. Ratacjak, N. Just, I. Tillie-Leblond, F. Lebargy, J. Pestel, A.-B. Tonnel

### Summary

**Introduction** Dendritic cells (DCs) are able to present antigen to T lymphocytes and to orientate the immune response towards a Th1 or a Th2 type.

**State of the art** The aim of this report is to present different studies comparing DCs from allergic patients with those from healthy subjects using *in vivo* and *in vitro* experimental conditions. These studies have demonstrated that cellules dendritiques from house dust mite allergic patients: *i*) take up house dust mite allergen more efficiently, *ii*) after stimulation by house dust mite allergen, secrete a restricted panel of cytokines and chemokines, and express characteristic co-stimulatory molecules, favoring a Th2 profile, *iii*) after stimulation by house dust mite allergen, induce Th2 cytokines secretion by T lymphocytes, and *iv*) favor an allergen-specific Th2 airway inflammatory response in an *in vivo* model of humanized mice.

**Perspectives** Functional modulation of DC could be a new therapeutic concept in allergic airway diseases.

**Conclusions** These results show phenotypic and functional specificities of DC from house dust mite allergic patients, and suggest a key-role for cellules dendritiques in the pathogenesis of allergen-dependent airway inflammatory response.

**Key-words:** Dendritic Cell • Allergy • Cytokines • Immunology • Pathogenesis.

Rev Mal Respir 2004 ; 21 : 549-55  
joel.pestel@pasteur-lille.fr

## Introduction

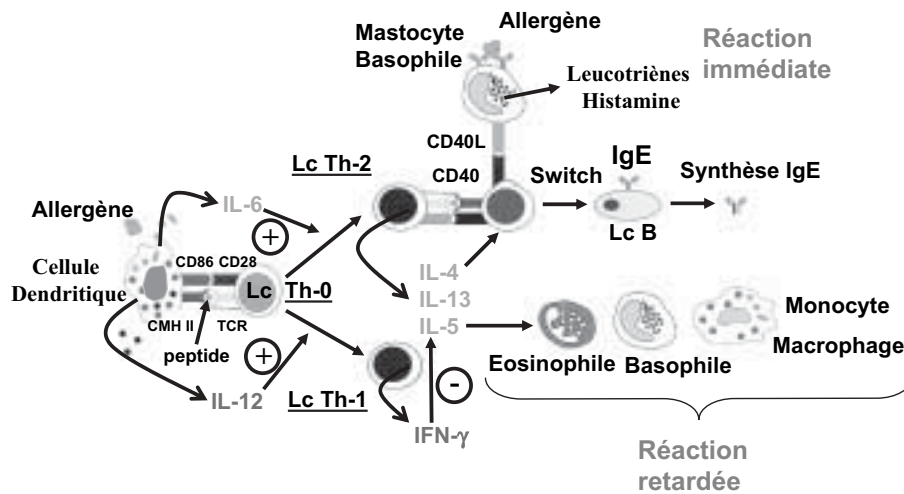
Les maladies allergiques respiratoires résultent d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux aboutissant, chez des sujets sensibilisés, à des manifestations allergiques respiratoires tels que l'asthme et la rhinite allergique. Ces « réactions allergiques » surviennent suite à une exposition des voies aériennes à certains allergènes de l'environnement. Sur le plan immunologique, la réaction allergique se déroule en deux phases : 1) une réaction immédiate survenant après quelques minutes, caractérisée par l'activation des mastocytes et des basophiles par un allergène via les récepteurs à l'IgE et menant à la libération de médiateurs inflammatoires induisant un spasme du muscle lisse bronchique, une sécrétion de mucus et un œdème du chorion, et 2) une réaction inflammatoire retardée survenant après 4 à 6 heures, caractérisée par une infiltration de la muqueuse par différentes cellules (lymphocytes, éosinophiles, basophiles, macrophages) responsables de l'inflammation de la sous-muqueuse et diminuant le calibre des voies aériennes. Les sous-populations lymphocytaires T CD4<sup>+</sup> activées lors de cette phase présentent un profil particulier de production de cytokines de type Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13) et sont impliquées dans le recrutement des cellules effectrices de la réaction retardée [1, 2]. L'activation des sous-populations lymphocytaires T CD4<sup>+</sup> nécessite une présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Ces CPA sont capables de capturer l'antigène dans les tissus périphériques, de l'apprêter et de le présenter aux lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques drainants [3]. Parmi les différentes CPA, les cellules dendritiques sont les plus efficaces du système immunitaire (*fig. 1*).

Cette synthèse expose les arguments expérimentaux plaçant en faveur de l'implication cruciale des cellules dendritiques dans la réaction immuno-allergique respiratoire, et décrit une série de travaux réalisés au sein de l'Unité INSERM 416 portant sur l'étude comparative des cellules dendritiques de patients allergiques et de sujets non allergiques en conditions *in vitro* et *in vivo*.

## Les cellules dendritiques

### Origine des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques représentent une population cellulaire très hétérogène. Les cellules souches CD34<sup>+</sup> de la moelle osseuse sont les cellules précurseurs aboutissant à la naissance de deux lignées de progéniteurs, l'une myéloïde et l'autre lymphoïde. Après passage dans le sang, les cellules dendritiques colonisent les tissus périphériques où elles forment un vaste réseau sentinelle du système immunitaire, « surveillant » le passage dans leur environnement des différents antigènes (bactéries, virus, parasite, allergène...). Au niveau des voies aériennes, les cellules dendritiques sont présentes de la muqueuse nasale jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Les cellules dendritiques des voies aériennes présentent de longs prolonge-



**Fig. 1.**  
Schéma général de la réaction immunitaire allergène-dépendante.

ments cytoplasmiques, s'insérant entre les cellules résidentes et notamment les cellules épithéliales des voies aériennes, leur permettant de capturer les antigènes de l'environnement [4].

Du fait du faible nombre de cellules dendritiques au niveau des voies aériennes, l'étude des cellules dendritiques a longtemps été limitée. Ces dernières années, l'étude des cellules dendritiques a connu un essor important grâce aux techniques de génération *in vitro* à partir de précurseurs myéloïdes CD34<sup>+</sup> [5] et de monocytes du sang périphérique (cellules dendritiques dérivées de monocytes : monocyte-derived cellules dendritiques [MD-DC]) [6].

## Fonctions des cellules dendritiques

### Capture de l'antigène

Au niveau des voies aériennes, les cellules dendritiques sont à un état de différenciation immature, caractérisé par une forte capacité d'internalisation des antigènes, mais une faible capacité de stimulation des lymphocytes T [4]. La capture et l'internalisation des antigènes par les cellules dendritiques immatures peuvent emprunter trois voies principales :

- la macropinocytose qui permet l'internalisation d'antigènes solubles [7] ;
- l'endocytose médiée par différents récepteurs tels que les récepteurs lectiniques de type C (récepteur au mannose, DEC-205, Langerine et cellules dendritiques-SIGN) [7-10], les Fcε récepteurs [11, 12], Fcγ récepteurs [13] et les Toll-récepteurs [14] ;
- la phagocytose qui permet l'internalisation d'antigènes particuliers. Concernant les cellules dendritiques des voies aériennes, seuls les mécanismes d'endocytose médiée par le récepteur au mannose et la macropinocytose ont pu être clairement identifiés [4].

### Présentation de l'antigène

Après internalisation par les cellules dendritiques, l'antigène est dégradé au sein des compartiments intracellulaires tels que les endosomes et les lysosomes. Les fragments peptidiques de l'antigène sont alors couplés avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMHII) et présentés à la surface des cellules dendritiques. L'internalisation de l'antigène par les cellules dendritiques entraîne également une maturation des cellules dendritiques qui acquièrent la capacité de migrer des tissus périphériques vers les ganglions lymphatiques, où elles vont pouvoir stimuler les lymphocytes T par interaction entre le fragment peptidique présenté par le CMH II et le récepteur T des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> spécifiques de l'antigène. Un second signal est transmis aux lymphocytes T par les molécules de costimulation exprimées par les cellules dendritiques (CD80, CD86, CD40, B7-RP1, OX40L) qui interagissent avec leurs ligands (CD28, CD154, ICOS et OX40, respectivement) exprimés à la surface des lymphocytes T. Ce second signal est fondamental pour entraîner une stimulation efficace des lymphocytes T [3].

### Polarisation de la réponse immunitaire

Les cellules dendritiques sécrètent un certain nombre de cytokines impliquées dans l'orientation de la réponse immune : l'IL-12 favorise un profil Th1 [15, 16], et l'IL-6 favorise plutôt un profil Th2 [17]. Les cellules dendritiques sécrètent également des chimiokines impliquées dans le recrutement préférentiel des sous populations Th1 ou Th2 : TARC (*Thymus and Activation-Regulated Chemokine*) et MDC (*Macrophage-Derived Chemokine*) recruteraient préférentiellement des cellules Th2 [18] alors que IP-10 (*Interferon-γ-Induced Protein 10*) recruterait préférentiellement des cellules Th1. De plus, certaines molécules de costimulation interviennent également dans la polarisation Th1/Th2 : CD86,

OX40L et B7-RP1 [19-21] orienteraient plutôt vers un profil Th2, alors que CD80 orienterait plutôt vers un profil Th1.

## Implication des cellules dendritiques en pathologie respiratoire allergique

Différents arguments expérimentaux plaident en faveur de l'implication des cellules dendritiques dans la physiopathologie de l'allergie respiratoire :

- le nombre des cellules dendritiques augmente dans les poumons de patients asthmatiques [22] et au niveau de la muqueuse nasale de sujets présentant une rhinite allergique [23] ;
- une stimulation allergénique chez des patients asthmatiques allergiques entraîne un recrutement des cellules dendritiques au niveau bronchique après quelques heures [24] ;
- l'administration de cellules dendritiques stimulées par l'ovalbumine dans la trachée de souris naïves induit une sensibilisation de type Th2 menant à une inflammation bronchique avec infiltrat à éosinophiles [25] ;
- les cellules dendritiques issues de monocytes de sujets allergiques aux acariens stimulent la production d'IgE humaines chez la souris SCID (souris présentant un déficit immunitaire combiné sévère : severe combined immunodeficiency [SCID]) humanisée [26] ;
- la déplétion sélective en cellules dendritiques chez la souris sensibilisée à l'ovalbumine entraîne une abolition de la réponse Th2, une diminution de la production d'IgE et une diminution du recrutement des éosinophiles, trois éléments spécifiques de la réponse immuno-allergique respiratoire [27]. Ces arguments permettent de placer la cellule dendritique comme une cellule-clé de la réponse immuno-allergique.

## Spécificités phénotypiques et fonctionnelles des cellules dendritiques dans l'allergie respiratoire

Différents travaux réalisés au sein de l'Unité INSERM 416 ont porté sur l'étude comparative phénotypique et fonctionnelle de cellules dendritiques issues de patients allergiques et de sujets sains.

Les patients allergiques ont été recrutés sur les critères suivants : diagnostic d'asthme et/ou de rhinite allergique, taux d'IgE total élevé (> 150 UI/ml soit 360 ng/ml), taux d'IgE spécifique élevé (RAST > 2), tests cutanés positifs pour *Dermatophagoides pteronyssinus*, absence de traitement par antihistaminique ou corticoïdes et absence de désensibilisation spécifique. Deux approches ont été utilisées :

- une étude phénotypique et fonctionnelle des cellules dendritiques *in vitro* ;
- une étude *in vivo* utilisant le modèle de la souris SCID (*severe combined immunodeficiency*) humanisée.

## Approche *in vitro*

### Génération des cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont générées *in vitro* à partir de monocytes du sang périphérique de patients allergiques et de sujets sains. Après 5 à 7 jours de culture des monocytes en présence d'IL-4 et de GM-CSF, des cellules dendritiques dérivées de monocytes (MD-DC) sont obtenues. A ce stade, elles ont les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des cellules dendritiques immatures, caractérisées par une forte capacité d'internalisation et une faible capacité de stimulation des lymphocytes T [6]. Ces MD-DC ont des caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles proches des cellules dendritiques pulmonaires [4].

### Capture de l'allergène d'acarien Der p 1 par les cellules dendritiques

L'allergène majeur d'acarien, Der p 1, a été couplé à un marqueur fluorescent, la rhodamine, et mis en présence des MD-DC *in vitro*. La capture et l'internalisation de Der p 1 ont été analysées par cytométrie en flux et microscopie confocale, permettant d'étudier respectivement l'intensité de capture de Der p 1 et la localisation de Der p 1 au sein des MD-DC. La capture et l'internalisation de Der p 1 par les MD-DC débute dès les premières minutes de contact et augmentent au cours du temps. La capture de Der p 1 est inhibée de 40 à 50 % en présence d'anticorps anti-récepteur au mannose ou de mannan, et Der p 1 est co-localisé au sein des MD-DC avec le FITC-dextran (molécule internalisée par le récepteur au mannose) en microscopie confocale, montrant l'implication du récepteur au mannose dans l'internalisation de Der p 1 par les cellules dendritiques. Sur le plan fonctionnel, les MD-DC issues de patients allergiques ont une plus forte capacité à capturer Der p 1 que les MD-DC de sujets sains. Sur le plan phénotypique, les MD-DC issues de patients allergiques expriment plus intensément le récepteur au mannose que les MD-DC de sujets sains [28]. Ces résultats suggèrent que le récepteur au mannose pourrait jouer un rôle clé dans la réaction immuno-allergique respiratoire. De plus, cela démontre l'existence de différences fonctionnelles entre cellules dendritiques de sujets allergiques et de sujets sains dès le stade de capture de l'allergène qui constitue la première étape de la réaction immuno-allergique.

### Cytokines, molécules de co-stimulation et chimiokines

Les MD-DC issues de patients allergiques et de sujets sains ont été stimulées par Der p 1 *in vitro*. Les capacités de sécrétion de cytokines et l'expression des molécules de co-stimulation par les MD-DC ont été étudiées. Les MD-DC issues de patients allergiques aux acariens sécrètent un panel particulier de cytokines (forte sécrétion d'IL-10 et d'IL-6, et absence de sécrétion d'IL-12), alors que les MD-DC de sujets sains sécrètent un panel de cytokines différents (faible sécrétion d'IL-10 et IL-6 et production d'IL-12) [19]. En présence de faible quantité d'allergène, les MD-DC de patients allergiques expriment fortement la molécule de costimulation

CD86. Par contre, les MD-DC issues de sujets sains expriment de faibles niveaux de CD86 mais fortement CD80 [19].

La production par les cellules dendritiques de chimiokines capables d'attirer spécifiquement certaines sous-populations lymphocytaires T a également été étudiée. Les MD-DC issues de sujets allergiques et stimulées par l'allergène Der p 1, produisent les chimiokines TARC (*Thymus and Activation-Regulated Chemokine*) et MDC (*Macrophage-Derived Chemokine*), mais peu d'IP-10 (*Interferon- $\gamma$ -Induced Protein 10*). Par contre, les MD-DC de sujets sains produisent de l'IP-10, mais peu de TARC [Hammad, données non publiées]. TARC et MDC sont impliquées dans la polarisation de la réponse immune vers un profil Th2, alors que IP-10 est impliqué dans la polarisation Th1.

Ces résultats montrent que les MD-DC issues de patients allergiques et stimulées par Der p 1 présentent un profil particulier d'expression de molécules de co-stimulation et de production de cytokines et de chimiokines. Ces spécificités phénotypiques et fonctionnelles pourraient expliquer le recrutement préférentiel et la restimulation spécifique de cellules Th2, conduisant ainsi à l'amplification de la réponse spécifique de l'allergène Der p 1.

### Polarisation Th2

Les MD-DC issues de patients allergiques ou de sujets sains stimulées par l'allergène Der p 1 ont été mis en co-culture avec des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> autologues. La production de cytokines par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> a été étudiée. Les MD-DC issues de patients allergiques induisent l'amplification de la production de cytokines Th2 (IL-4). Par contre, les MD-DC de sujets sains induisent une augmentation de la sécrétion de cytokines de type Th1 (IFN- $\gamma$ ) [19]. Le blocage des molécules de co-stimulation entraîne en co-culture avec les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> :

- une diminution de la production d'IFN- $\gamma$  chez le sujet sain après blocage du CD80 ;
- une diminution de la production d'IL-4 chez les patients allergiques après blocage du CD86 [19].

Ces résultats soulignent le rôle clé des molécules de co-stimulation dans la polarisation de la réponse immune suite au contact avec un allergène : pro-Th1 pour CD 80 et pro-Th2 pour CD86. La production différentielle de cytokines par les cellules dendritiques stimulées par l'allergène Der p 1 est également impliquée dans la polarisation Th1/Th2 : *i*) forte production d'IL-12 et faible d'IL-10 chez le sujet sain, favorisant une polarisation Th1, et *ii*) absence de production d'IL-12 et forte d'IL-10 chez les patients allergiques favorisant une polarisation Th2 [19]. L'ensemble des résultats montre la spécificité des cellules dendritiques issues de patients allergiques stimulées avec Der p 1 à amplifier la réponse Th2 déjà existante chez le patient, et pourraient ainsi contribuer à l'aggravation des symptômes lors d'un nouveau contact avec l'allergène chez des sujets sensibilisés.

### Approche *in vivo*

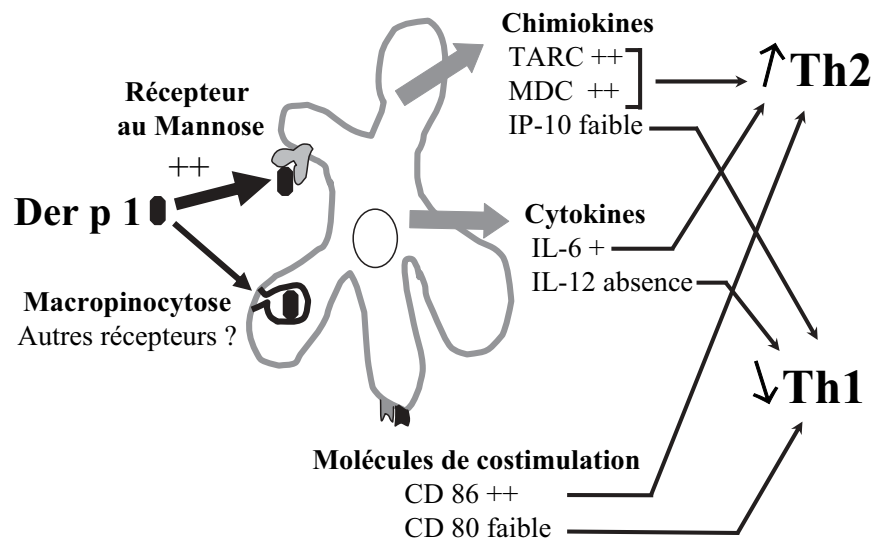
Une étude *in vivo* du rôle des cellules dendritiques de patients allergiques aux acariens a été réalisée en utilisant un modèle de souris SCID humanisée. La souris SCID est caractérisée par des anomalies immunologiques affectant la différenciation des cellules T et des cellules B à l'étape de la recombinaison des récepteurs à l'antigène. Ainsi, la souris SCID ne possède pas de lymphocytes B et T matures et fonctionnels. Cette mutation sévère rend la souris SCID tolérante aux greffes de cellules allo- ou xénogéniques.

Les souris SCID reconstituées avec des cellules mononucléées de sujets allergiques aux acariens et restimulées avec l'allergène *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dpt) par voie intrapéritonéale développent une production d'IgE, une réaction inflammatoire bronchique et une hyperréactivité bronchique non spécifique, trois éléments caractéristiques de la réaction allergique humaine [29-31]. Ces mêmes souris reconstituées avec des cellules mononucléées de sujets non-allergiques ne présentent pas cette réponse immuno-allergique respiratoire.

Ce modèle a été utilisé pour étudier le rôle dynamique de la cellule dendritique humaine dans les différentes phases de la réaction allergique. Après injection intrapéritonéale des cellules dendritiques humaines à des souris SCID, les cellules dendritiques migrent sans stimulation vers les poumons et les organes lymphoïdes (thymus, rate). Après exposition à des aérosols d'allergène, ces cellules dendritiques présentes au niveau pulmonaire migrent vers les organes lymphoïdes [32]. En utilisant le modèle développé par Lambrecht et coll. [27], il a été montré que l'injection intratrachéale de cellules dendritiques issues de patients allergiques et stimulées *in vitro* avec Der p 1 (cellules dendritiques pulsées) à des souris SCID aboutit :  
 - à la migration des cellules dendritiques vers les ganglions médiastinaux ;  
 - à l'activation de cellules T productrices d'IL-4 ;  
 - à l'établissement d'une réponse inflammatoire bronchique de type Th2 allergène-spécifique [26]. À l'inverse, l'injection de cellules dendritiques issues de sujets sains non allergiques aux acariens aboutit à une stimulation de cellules T productrices d'IFN- $\gamma$  orientant la réponse immune vers un profil de type Th1. Ces résultats traduisent l'existence de spécificités fonctionnelles propres aux cellules dendritiques de patients allergiques, entraînant le développement d'une réaction immune de type allergique suite au contact avec l'allergène.

### Conclusion

L'étude comparative des cellules dendritiques de patients allergiques et non allergiques *in vitro* et *in vivo* permet de disséquer les spécificités phénotypiques et fonctionnelles des cellules dendritiques dans le contexte de la réponse immuno-allergique. Premièrement, la capture de l'allergène d'acarien apparaît plus efficace par les cellules dendritiques de patients allergiques. Deuxièmement, la stimulation des cellules dendritiques par l'allergène d'acarien entraîne la sécrétion spécifique



**Fig. 2.**

Spécificité des cellules dendritiques de patients allergiques aux acariens : capture préférentielle de Der p 1 par endocytose médiée par le récepteur au mannose, sécrétion forte des chimiokines TARC et MDC des cellules dendritiques et faible d'IP-10 induisant un profil Th2, sécrétion forte d'IL-6 et absence de production d'IL-12 favorisant un profil Th2, expression préférentielle de CD86 et faible de CD80 favorisant un profil Th2.

de cytokines pro-Th2, la sécrétion de chimiokines impliquées dans le recrutement de cellules Th2 et l'expression préférentielle de molécules de costimulation favorisant une réponse Th2. Troisièmement, cette spécificité des cellules dendritiques de patients allergiques à amplifier une réponse Th2 a pu être confirmée par :

- une approche *in vitro* de co-culture de cellules dendritiques pulsées avec l'allergène d'acarien et de lymphocytes T autologues, montrant une augmentation de la réponse de type Th2 ;
- une approche *in vivo* utilisant le modèle de la souris SCID humanisée montrant la capacité inhérente aux cellules dendritiques de patients allergiques aux acariens à favoriser le développement d'une réaction inflammatoire bronchique de type Th2 spécifique de l'allergène (fig. 2).

Ces résultats soulignent le rôle-clé et spécifique des cellules dendritiques dans la physiopathologie de la réponse immuno-allergique respiratoire. Sur le plan thérapeutique, la modulation de la fonction des cellules dendritiques des voies aériennes pourrait constituer une cible de choix pour la mise au point de nouveaux concepts thérapeutiques dans l'asthme et la rhinite allergique. Cette modulation de la fonction des cellules dendritiques pourrait impliquer une ou plusieurs étapes fonctionnelles de la réponse immuno-allergique : la capture de l'allergène, l'apprêtement des fragments peptidiques de l'allergène, la migration des cellules dendritiques, la sécrétion de cytokines et de chimiokines pro-Th2 et la présentation des fragments peptidiques de l'allergène aux lymphocytes T. La découverte de molécules pouvant interférer de façon spécifique à ces différents stades pourrait constituer la base de nouveaux agents thérapeutiques dans les allergies respiratoires.

Du fait de l'importance des cellules dendritiques en pathologie immuno-allergique, l'étude de la modulation phé-

notypique et fonctionnelle des cellules dendritiques par de nouveaux agents thérapeutiques constitue une étape importante pour la validation de l'intérêt éventuel de nouveaux agents thérapeutiques. Parmi différents candidats thérapeutiques, les bactéries lactiques sont reconnues comme probiotiques en raison de leurs effets bénéfiques en santé humaine, et ont montré une efficacité à la fois sur le plan thérapeutique et préventif dans différents essais chez l'homme en pathologie allergique notamment dermatologique [33, 34]. Au sein du laboratoire, quatre souches de bactéries lactiques (*Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis*) ont été étudiées. Ces différentes souches diminuent la production de cytokines Th2 (IL-4 et IL-5) et augmentent la production d'IFN- $\gamma$  par les cellules mononucléées du sang périphérique de patients allergiques aux acariens stimulées avec l'allergène *Dermatophagoides pteronyssinus* [35]. L'effet modulateur des bactéries lactiques requiert la participation de cellules présentatrices d'antigène et d'IL-12 [35]. L'effet spécifique des bactéries lactiques sur les cellules dendritiques est en cours d'évaluation au sein du laboratoire. La modulation de l'activité des cellules dendritiques par les probiotiques pourrait constituer une des voies thérapeutiques nouvelles en pathologie respiratoire allergique.

## Références

- 1 Holgate ST : The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999 ; 402 : B2-B4.
- 2 Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD : The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999 ; 402 : B12-B17.

- 3 Banchereau J, Briere F, Caux C, Davoust J, Lebecque S, Liu YJ, Pulendran B, Palucka K : Immunobiology of dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2000 ; 18 : 767-811.
- 4 Cochand L, Isler P, Songeon F, Nicod LP : Human lung dendritic cells have an immature phenotype with efficient mannose receptors. *Am J Respir Cell mol Biol* 1999 ; 21 : 547-54.
- 5 Caux C, Vandervliet B, Massacrier C, Dezutter-Dambuyant C, De Saint-Vis B, jacquet C, Yoneda K, Imamura S, Schmitt D, Banchereau J : CD34+ hematopoietic progenitors from human cord blood differentiate along two independent dendritic cell pathways in response to GM-CSF+TNF alpha. *J Exp Med* 1996 ; 184 : 695-706.
- 6 Sallusto F, Lanzavecchia A : Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cells is maintained by granulocyte/macrophage colony-stimulating factor plus interleukin-4 and downregulated by tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med* 1994 ; 179 : 1109-18.
- 7 Sallusto F, Cella M, Daniella C, Lanzavecchia A : Dendritic cells use macropinocytose and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment : downregulation by cytokines and bacterial products. *J Exp Med* 1995 ; 182 : 389-400.
- 8 Mahnke K, Guo M, Lee S, Sepulveda H, Swain SL, Nussenzweig M, Steiman RM : The dendritic cell receptor for endocytosis, DEC-205, can recycle and enhance antigen presentation via major histocompatibility complex class-II-positive lysosomal compartments. *J Cell Biol* 2000 ; 151 : 673-84.
- 9 Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, Moore K, Kleijmeer J, Liu Y, Duvert-Frances V, Vincent C, Schmitt D, Davoust J, Caux C, Lebecque S, Saeland S : Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000 ; 12 : 71-81.
- 10 Geijtenbeek TB, Torensma R, Van Vliet SJ, Van Duijnhoven, Adema GJ, Van Kooyk Y, Figdor CG : Identification of cellules dendritiques-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. *Cell* 2000 ; 100 : 575-85.
- 11 Maurer D, Fiebigler E, Reininger B, Ebner C, Petzelbauer P, Chi GP, Chapman HA, Stingl G : Fcε Receptor I on dendritic cells delivers IgE bound multivalent antigens into a cathepsin S-dependent pathway of MHC Class II presentation. *J Immunol* 1998 ; 161 : 2731-9.
- 12 Geiger E, Magerstaedt R, Wessendorf JH, Kraft S, Hanau D, Bieber T : IL-4 induces the intracellular expression of the alpha chain of the high-affinity receptor for IgE *in vitro* — generated dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 190 : 1897-902.
- 13 Fanger NA, Wardwell K, Shen L, Tedder TF, Guyre PM : Type I (CD64) and type II (CD32) Fc gamma receptor mediated phagocytosis by human blood dendritic cells. *J Immunol* 1996 ; 157 : 541-8.
- 14 Jeannin P, Renno T, Goetsch L, Miconnet I, Aubry JP, Delneste Y, Herbault N, Baussant P, Magistrelli G, Soulas C, Romero P, Cerottini JC, Bonnefoy JY : OmpA targets dendritic cells, induces their maturation and delivers antigen into the MHC class I presentation pathway. *Nat Immunol* 2000 ; 1 : 502-9.
- 15 Reider N, Reider D, Ebner S, Holzmann S, Herold M, Fritsch P, Romani N : Dendritic cells contribute to the development of atopy by an insufficiency in IL-12 production. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 89-95.
- 16 Trinchieri G : Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003 ; 3 : 133-46.
- 17 Moser M : Regulation of Th1/Th2 development by antigen-presenting cells *in vivo*. *Immunobiology* 2001 ; 204 : 551-7.
- 18 Imai T, Nagira M, Takagi S, Kakizaki M, Nishimura M, Wang J, Gray PW, Matsushima K, Yoshie O : Selective recruitment of CCR4-bearing Th2 cells toward antigen-presenting cells by the CC chemokines thymus and activation-regulated chemokine and macrophage-derived chemokine. *Int Immunol* 1999 ; 11 : 81-8.
- 19 Hammad H, Charbonnier AS, Duez C, jacquet A, Stewart GA, Tonnel AB, Pestel J : Th2 polarization by Der p 1-pulsed monocyte-derived dendritic cells is due to the allergic status of the donors. *Blood* 2001 ; 98 : 1135-41.
- 20 Tanaka H, Demeure CE, Rubio M, Delespess G, Sarfati M : Human monocyte-derived dendritic cells induce naive T cell differentiation into T helper cell type 2 (Th2) or Th1/Th2 effectors. Role of stimulator/responder ratio. *J Exp Med* 2000 ; 192 : 405-12.
- 21 Gonzalo JA, Tian J, Delaney T, Corcoran J, Rottman JB, Lora J, Al-garawi A, Kroczeck R, Gutierrez-Ramos JC, Coyle AJ : ICOS is critical for T helper cell-mediated lung mucosal inflammatory responses. *Nat Immunol* 2001 ; 2 : 597-604.
- 22 Bellini A, Vittori E, Marini M, Ackerman V, Mattoli S : Intraepithelial dendritic cells and selective activation of Th2-like lymphocytes in patients with atopic asthma. *Chest* 1993 ; 103 : 997-1005.
- 23 Jahnsen FL, Lund-Johansen F, Dunne JF, Farkas L, Haye R, Brandtzaeg P : Experimentally induced recruitment of plasmacytoid (CD123high) dendritic cells in human nasal allergy. *J Immunol* 2000 ; 1 : 502-9.
- 24 Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, Upham JW, Burke CM, Holt PG : Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax* 2001 ; 56 : 823-6.
- 25 Lambrecht BN, De Veerman M, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Thielmans K, Pauwels RA : Myeloid dendritic cells induce Th2 responses to inhaled antigen leading to eosinophilic airway inflammation. *J Clin Invest* 2000 ; 106 : 551-9.
- 26 Hammad H, Lambrecht BN, Pochard P, Gosset P, Marquillies P, Tonnel AB, Pestel J : Monocyte-derived dendritic cells induce a house dust mite-specific Th2 allergic inflammation in the lung of humanized SCID mice : involvement of CCR7. *J Immunol* 2002 ; 169 : 1524-34.
- 27 Lambrecht BN, Salomon B, Klatzmann D, Pauwels RA : Dendritic cells are required for the development of chronic eosinophilic airways inflammation in response to inhaled antigen in sensitized mice. *J Immunol* 1998 ; 160 : 4090-7.
- 28 Deslée G, Charbonnier AS, Hammad H, Angyalosi G, Tillie-Leblond I, Mantovani A, Tonnel AB, Pestel J : Involvement of the mannose receptor in the uptake of Der p 1, a major mite allergen, by human dendritic cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 763-70.
- 29 Pestel J, Jeannin P, Delneste Y, Dessaint JP, Cesbron JY, Capron A, Tscipopoulos A, Tonnel AB : Human IgE in SCID mice reconstituted with peripheral blood mononuclear cells from Dermatophagoides pteronyssinus-sensitive patients. *J Immunol* 1994 ; 153 : 3804-10.
- 30 Duez C, Tscipopoulos A, Janin A, Tillie-Leblond I, Thyphronitis G, Marquillies P, Hamid Q, Wallaert B, Tonnel AB, Pestel J : An *in vivo* model of allergic inflammation : pulmonary human cell infiltrate in allergen-challenged allergic Hu-SCID mice. *Eur J Immunol* 1996 ; 26 : 1088-93.
- 31 Duez C, Kips J, Pestel J, Tournoy K, Tonnel AB, Pauwels R : House dust mite-induced airway changes in hu-SCID mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 200-6.
- 32 Hammad H, Duez C, Fahy O, Tscipopoulos A, Andre C, Wallaert B, Lebecque S, Tonnel AB, Pestel J : Human dendritic cells in the severe combined immunodeficiency mouse model : their potentiating role in the allergic reaction. *Lab Invest* 2000 ; 80 : 605-14.
- 33 Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero H, Koskinen P, Isolauri E : Probiotics in primary prevention of atopic disease : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 ; 357 : 1076.
- 34 Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E : Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG. *Clin Exp Allergy* 2000 ; 30 : 1804.
- 35 Pochard P, Gosset P, Grangette C, Andre C, Tonnel AB, Pestel J, Mercenier A : Lactic acid bacteria inhibit Th2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 110 : 617-23.