

# Th2

● S. Boniface\*, A. Magnan\*, D. Vervloet\*

La réponse Th2 désigne le mécanisme immunologique prédominant lors de la réaction allergique. Elle s'oppose à la réponse Th1 et elle est définie par rapport à celle-ci. Sa dénomination rend compte du rôle de chef d'orchestre du lymphocyte Th2 (*T helper 2*) dans ce processus.

## MODÈLE TH1/ TH2 : DE QUOI S'AGIT-IL ?

Le modèle Th1/ Th2 initialement décrit sur les clones de souris (1) correspond à la distinction, parmi les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, de deux sous-populations définies par leur profil de production de cytokines.

Chez l'homme, contrairement à ce qui est établi chez la souris, il n'y a pas de dichotomie Th1/Th2 vraie, mais plutôt une polarisation globale de la réaction inflammatoire (2). Chaque état intermédiaire peut exister, dans lequel la production des deux types de cytokines est possible (3).

Les lymphocytes T sont spontanément Th0, c'est-à-dire qu'ils ne privilégient la sécrétion d'aucune cytokine donnée. En réponse à un antigène, lors de la présentation de celui-ci par une cellule présentatrice d'antigène (CPA), les lymphocytes T vont sécréter de l'interleukine (IL) 3 et du *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF) impliqués de façon non spécifique dans l'activation des cellules de l'inflammation. Surtout, un choix parmi les autres cytokines à sécréter sera fait. Soit les lympho-

cytes T deviennent Th1 avec production d'IL-2, d'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) et de TNF- $\beta$  (*tumor necrosis factor*- $\beta$ ). Soit ils deviennent Th2 en sécrétant de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13 (tableau 1).

Cette étape est fondamentale car elle conditionne la suite de la réaction inflammatoire.

Un profil Th1 va induire une activation des macrophages, des cellules T cytotoxiques et des cellules NK. Typiquement, c'est la réaction dirigée contre les infections virales, les mycobactéries, les germes intracellulaires et les tumeurs.

Un profil Th2 sera responsable d'une réponse humorale avec commutation isotypique des lymphocytes B vers la synthèse d'IgE spécifiques, sous le contrôle de l'IL-4 et de l'IL-13.

L'IL-5 attire et active les polynucléaires éosinophiles (PNE) et l'IL-6 favorise la synthèse d'immunoglobulines, sans favoriser d'idiotype particulier.

Les lymphocytes Th2 sont indispensables à la différenciation et à la prolifération des lymphocytes B. Ils vont orienter la réponse en particulier vers la synthèse d'IgE, l'activation des mastocytes et des PNE (4). Les deux sous-populations lymphocytaires Th1 et Th2 tendent à s'exclure mutuellement : l'IL-4 inhibe la différenciation et la prolifération des lymphocytes Th1, tandis que l'IFN- $\gamma$  exerce l'action inverse. C'est ainsi qu'une fois le choix Th1 ou Th2 effectué, c'est toute la réponse inflammatoire qui s'engage dans ce sens en une boucle d'amplification qui rend une réorientation peu probable (4). C'est dire l'importance des facteurs intervenant sur la différenciation Th1/Th2 lors de la présentation antigénique.

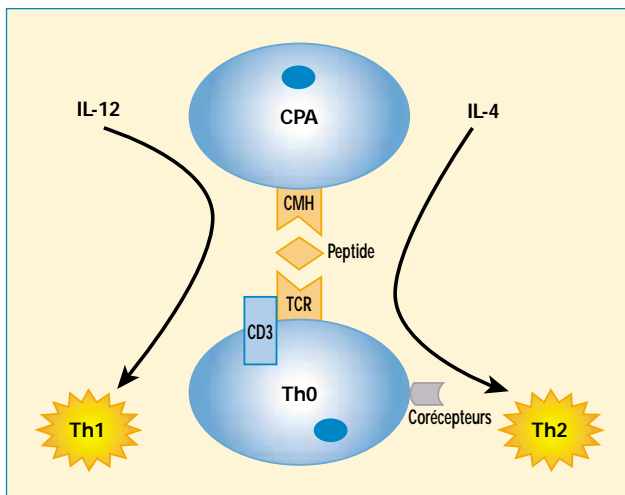
Ces facteurs comprennent le type de CPA, l'haplotype du complexe majeur d'histocompatibilité, la nature du peptide antigénique, du récepteur du lymphocyte T ainsi que des corécepteurs engagés (figure 1). Mais les principaux facteurs impliqués dans la polarisation Th1 ou Th2 sont les cytokines présentes sur le site antigénique, en particulier l'IL-4 et l'IL-12. L'IL-12, produite par les CPA telles que les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages, induit une réponse de type Th1 (5).

De façon symétrique, l'IL-4 est indispensable à la réponse Th2, comme cela a été montré par l'inactivation du gène de l'IL-4 (6). Une dernière cytokine produite par les lymphocytes T doit être évoquée : l'IL-10. En effet, cette cytokine, Th2 chez la souris, mais produite chez l'homme par les deux types de lymphocytes T, est la cytokine immunosuppressive par excellence (10). Son rôle est probablement majeur dans la régulation de la réponse inflammatoire.

**Tableau I. Profil des cytokines sécrétées par chaque sous-population lymphocytaire T.**

Th1	Th2
IL-3 GM-CSF	IL-3 GM-CSF
IL-2 IFN- $\gamma$ TNF- $\beta$	IL-4 IL-5 IL-6 IL-10 IL-13
Phagocytose Cytotoxicité	Immunité humorale Réactions allergiques

\* UPRES EA 2050, service de pneumo-allergologie, hôpital Sainte-Marguerite, Marseille.



**Figure 1.** L'orientation Th1 ou Th2 par le lymphocyte T lors de la présentation antigénique.

## EN QUOI CE MODÈLE INTÉRESSE-T-IL LE PNEUMOLOGUE ?

En pneumologie, les lymphocytes Th2 sont impliqués dans l'hypersensibilité immédiate (type I de la classification de Gell et Coombs), à savoir le choc anaphylactique, l'œdème laryngé et les maladies liées à l'atopie : l'asthme (7), la rhinite (8) et la dermatite atopique (9).

### Atopie : le biais Th2

Classiquement, l'atopie se définit comme une prédisposition à développer une réponse IgE-dépendante vis-à-vis des allergènes de l'environnement. Il est actuellement reconnu que l'événement initial de la réponse de type allergique est une activation des lymphocytes Th2. Ainsi, l'atopie doit être définie comme une prédisposition à développer une réponse de type Th2 vis-à-vis des allergènes de l'environnement (10). Cette nouvelle définition souligne le rôle primordial du lymphocyte Th2 dans le processus allergique et prend en compte l'activation des éosinophiles dans cette réponse.

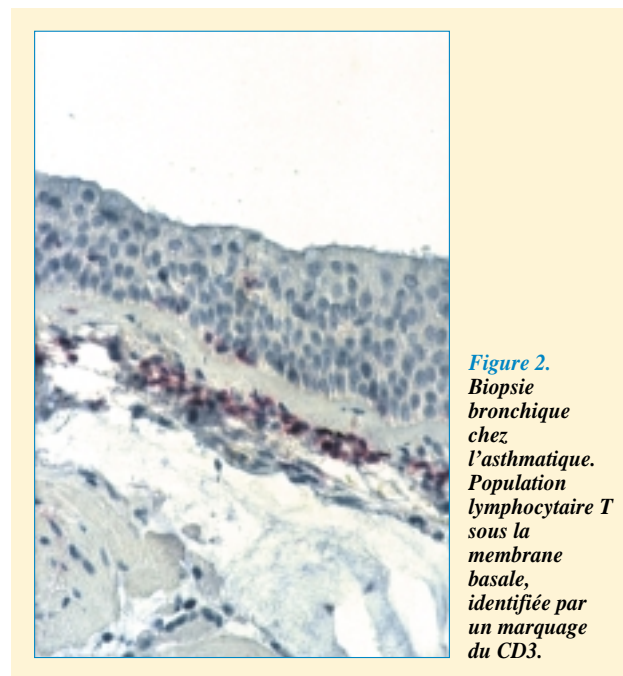
Les déterminants de ce biais de la réponse immunitaire dans un sens Th2 chez l'atopique sont nombreux et encore méconnus (11). Parmi ceux-ci, citons les facteurs génétiques, les interactions entre les systèmes immunitaires de la mère et de l'enfant en période périnatale, les facteurs environnementaux ultérieurs. Ainsi, le mode de vie joue un rôle majeur dans le développement de l'atopie, comme le montrent les travaux épidémiologiques effectués dans certaines villes allemandes au moment de la réunification (12). Ces études ont établi qu'il existait une prévalence de l'atopie, nettement plus importante dans les villes de l'Ouest par rapport à celles de l'Est. Différents facteurs permettant de différencier les deux types de société, tels que l'exposition aux polluants, les conduites alimentaires, l'exposition aux allergènes et l'exposition microbienne, ont été étudiés sans qu'aucun ne rende compte à lui seul de la différence de prévalence de l'atopie. Ainsi, il faut actuellement admettre que c'est

la notion imprécise de "mode de vie occidental" qui constitue le facteur de risque principal de l'atopie.

### Th2 et asthme : une réalité ?

Plusieurs études ont mis en évidence une activation de type Th2 des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> in situ dans l'asthme (figure 2). Chez la souris dont le gène de l'IL-4 a été inactivé, il est impossible d'induire une réponse à l'ovalbumine IgE-dépendante et il n'y a pas d'inflammation bronchopulmonaire après provocation spécifique (13). Chez la souris dont le gène de l'IL-5 a été inactivé, l'infiltration éosinophilique pulmonaire, induite par l'ovalbumine chez l'animal sensibilisé, est altérée et l'hyper-réactivité bronchique non spécifique est abolie (14).

Robinson et al. (7) ont montré, chez des sujets asthmatiques atopiques par rapport à des sujets contrôles non atopiques et non asthmatiques, une augmentation de l'expression des gènes codant pour l'IL-3, l'IL-4, l'IL-5 et le GM-CSF mais pas pour l'IFN- $\gamma$ , dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. Récemment, une activation Th2 a été mise en évidence également chez des patients asthmatiques non atopiques (15). Les lymphocytes Th2 sont donc impliqués dans l'asthme de façon déterminante. Une distinction similaire des profils de production de cytokines par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> a été mise en évidence (16). Selon le type de stimulation, les cellules CD8<sup>+</sup> correspondent aux lymphocytes Tc1 (c pour cytotoxique) et Tc2. La présence de lymphocytes Tc2 a été montrée dans l'asthme et la dermatite atopique (16). Inversement, nous avons récemment mis en évidence dans le sang des asthmatiques une population Tc1 absente chez les sujets non asthmatiques (17). C'est ainsi que si l'atopie et les maladies allergiques sont caractérisées par une activation Th2 prédominante, le point de vue actuel est probablement plus caricatural que ne l'est la réalité (18). ■



**Figure 2.** Biopsie bronchique chez l'asthmatique. Population lymphocytaire T sous la membrane basale, identifiée par un marquage du CD3.

R É F É R E N C E S B I B L I O G R A P H I Q U E S

1. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Gielden MA, Coffman RL. Two types of murine T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986 ; 136 : 2348-57.
2. Romagnani S. The Th1/Th2 paradigm. *Immunol Today* 1997 ; 18 (6) : 263-6.
3. Kelso A. Th1 and Th2 subsets : paradigms lost ? *Immunol Today* 1995 ; 8 : 374-9.
4. Tunon de Lara JM, Magnan A, Humbert M. La réponse à IgE. *Rev Mal Respir* 2000 ; 17 : 183-93.
5. Seder RA, Gazzinelli R, Sher A, Paul WE. Interleukin 12 acts directly on CD4<sup>+</sup> T cells to enhance priming for interferon- $\gamma$  production and diminishes interleukin 4 inhibition of such priming. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 10188-92.
6. Kuhn R, Rajewski K, Muller W. Generation and analysis of IL-4-deficient mice. *Science* 1991 ; 254 : 707-10.
7. Robinson DS, Hamid Q, Ying S et al. Predominant Th2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 298-304.
8. Ying S, Durham SR, Barkans J et al. T cells are the principal source of interleukin-5 mRNA in allergen-induced rhinitis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993 ; 9 : 356-60.
9. Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DYM. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 870-6.
10. Magnan A, Vervloet D. Allergies : déterminants de la polarisation Th2 et mécanismes de désensibilisation. *Rev Mal Respir* 1997 ; 14 : 173-81.
11. Magnan A, Vervloet D. Histoire naturelle de l'atopie. *Rev Mal Respir* 2000 ; 17 : 235-44.
12. Von Mutius E, Welland SK, Fritszch C, Duhme H, Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet* 1998 ; 351 : 862-6.
13. Brusselle GG, Kips JC, Tavernier JH et al. Attenuation of allergic airway inflammation in IL-4 deficient mice. *Clin Exp Allergy* 1994 ; 24 : 73-80.
14. Foster PS, Hogan SP, Ramsay A, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyper-reactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med* 1996 ; 183 : 195-201.
15. Humbert M, Durham SR, Ying S et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and non-atopic asthma : evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathological entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 1497-504.
16. Kalish RS, Askenase PW. Molecular mechanisms of CD8<sup>+</sup>T cell-mediated delayed hypersensitivity : implications for allergies, asthma, and autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1999 ; 103 : 192-9.
17. Magnan A, Mely L, Camilla CA et al. Assessment of the Th1/Th2 paradigm in whole blood in atopy and asthma : increased IFN- $\gamma$  producing CD8<sup>+</sup> T cells in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 1790-6.
18. Magnan A, Boniface S, Mely L et al. Cytokines, from atopy to asthma : the Th2 dogma revisited. *Cell Mol Biol* (sous presse).

ABONNEZ-VOUS ABONNEZ-VOUS

# Le Courrier

de l'Observance thérapeutique

La prise d'un traitement à long terme pose la question de la capacité à l'observance, malgré des contraintes quotidiennes non négligeables et, souvent, des effets indésirables.

Elle pose aussi la question de la relation soignant-soigné, du rôle du soignant en tant que formateur et évaluateur, de la place du patient – "sujet-acteur" de sa prise en charge –, de ses priorités quotidiennes ; elle conduit également à se demander quelles sont les options thérapeutiques optimales.



Le Courrier de l'Observance thérapeutique se veut le vecteur d'échanges fructueux entre les différents acteurs de santé concernés par ces problèmes.

Beaucoup de travail reste à faire dans ce domaine de l'observance, et nous espérons que ce *Courrier* trimestriel facilitera vos échanges et vos prises en charge.

*Sophie Lanier, rédacteur en chef*