




16 décembre 2017

Les mécanismes de régulation immunologique de l'immunothérapie allergénique

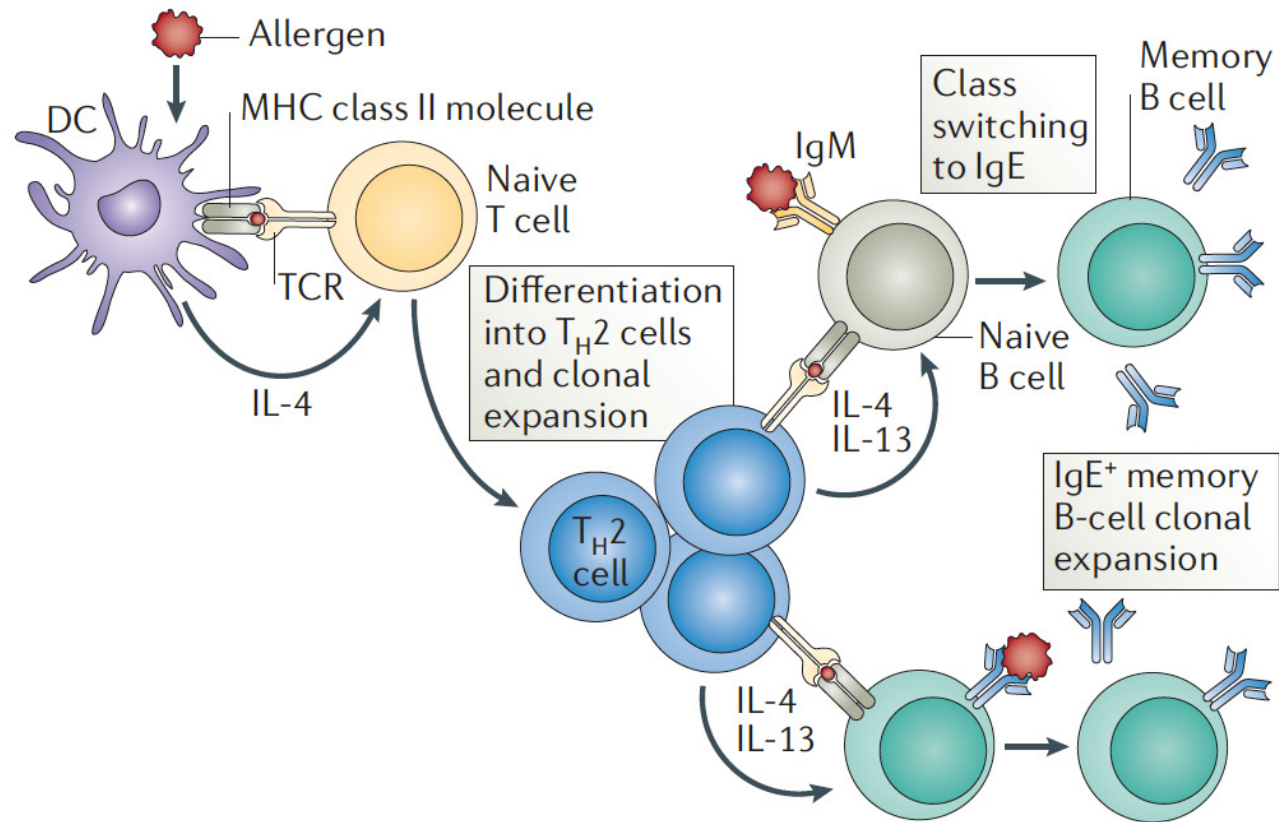
Dr Paul Rouzaire

Laboratoire d'histocompatibilité, CHU de Clermont-Ferrand
Laboratoire d'immunologie, INSERM U1240, UFR de Pharmacie de Clermont-Ferrand

- 
- Physiopathologie de l' hypersensibilité immédiate allergique
 - Quels traitements ?
 - Les premiers pas de l' immunothérapie spécifique
 - Les mécanismes de l' immunothérapie spécifique

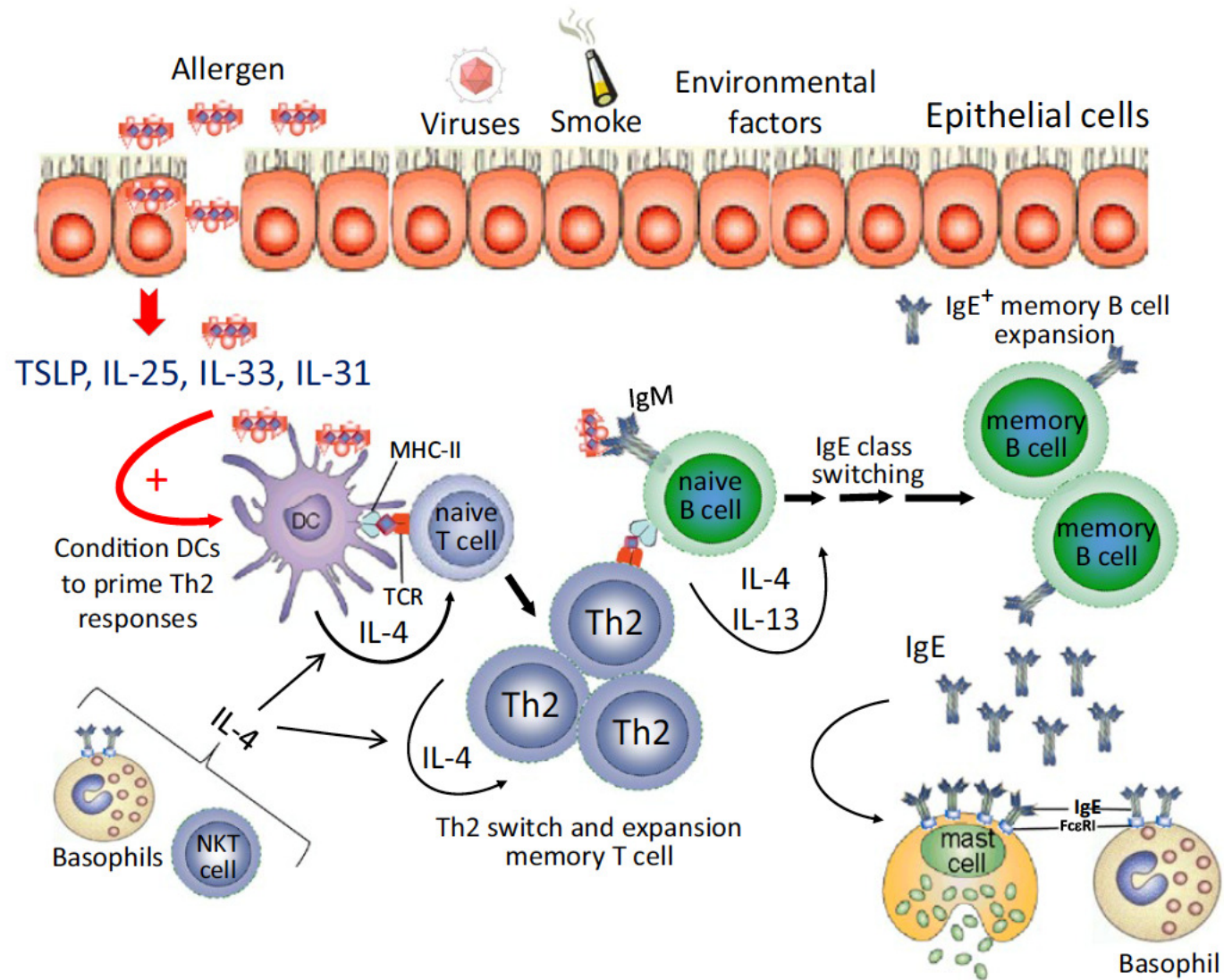
Physiopathologie de l' hypersensibilité immédiate allergique

Phase de sensibilisation : déséquilibre pro-Th2



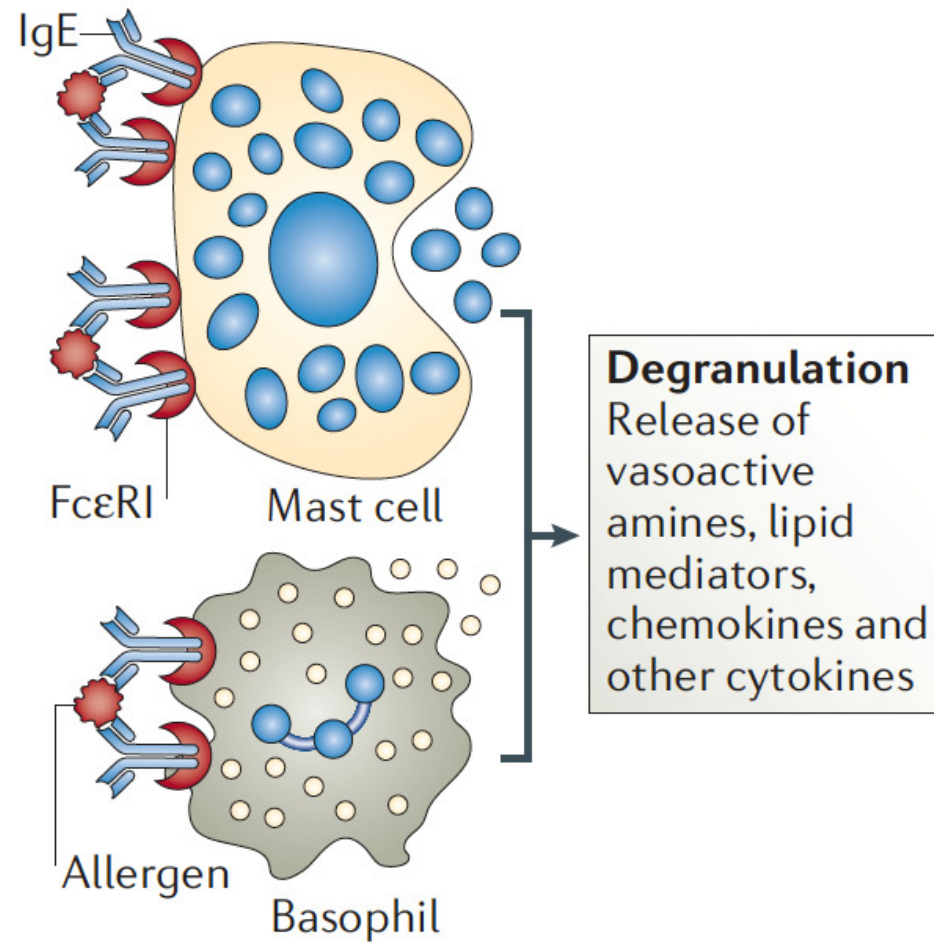
Physiopathologie de l' hypersensibilité immédiate allergique

Phase de sensibilisation : déséquilibre pro-Th2



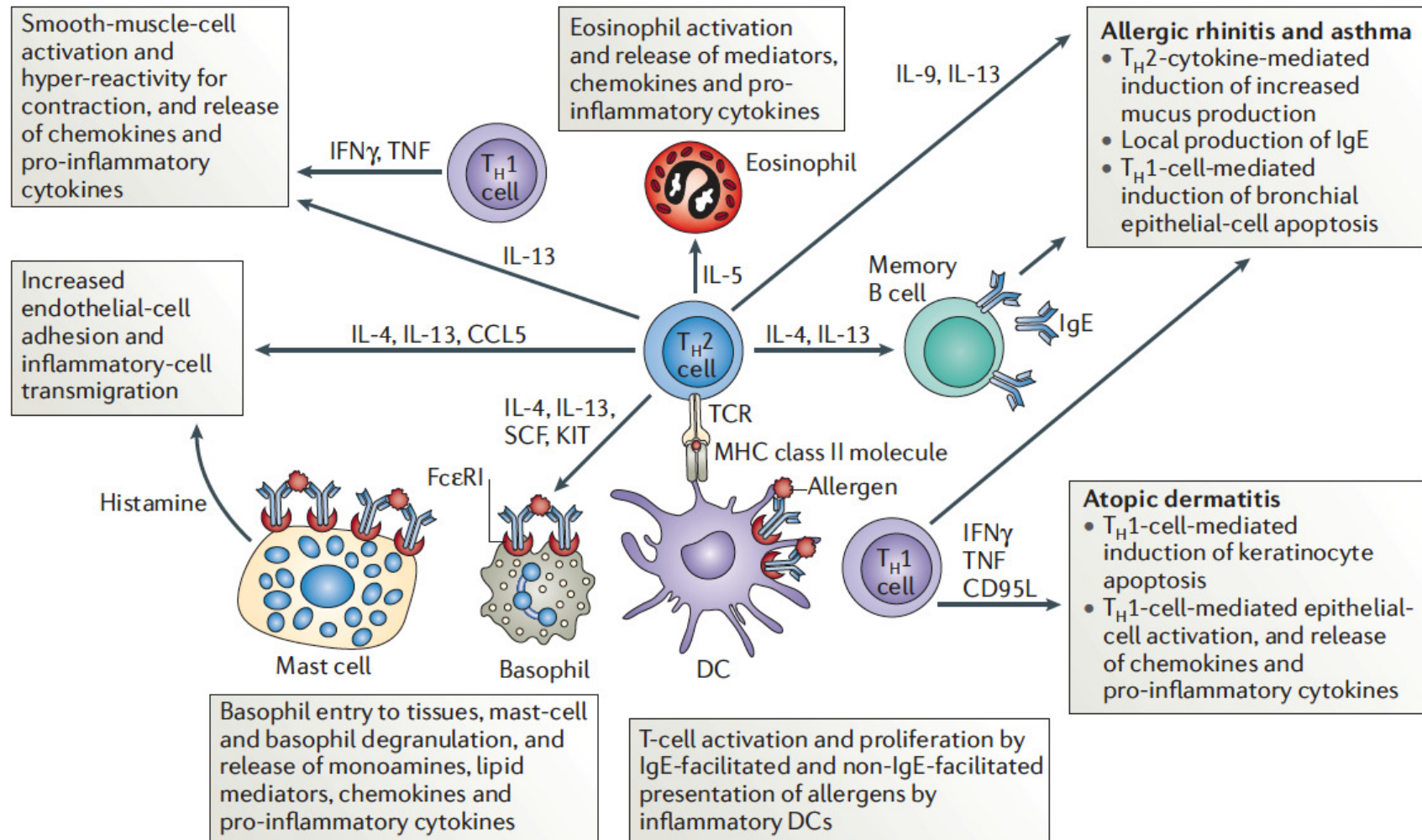
Physiopathologie de l' hypersensibilité immédiate allergique

Phase symptomatique (1) : phase immédiate de la réaction allergique



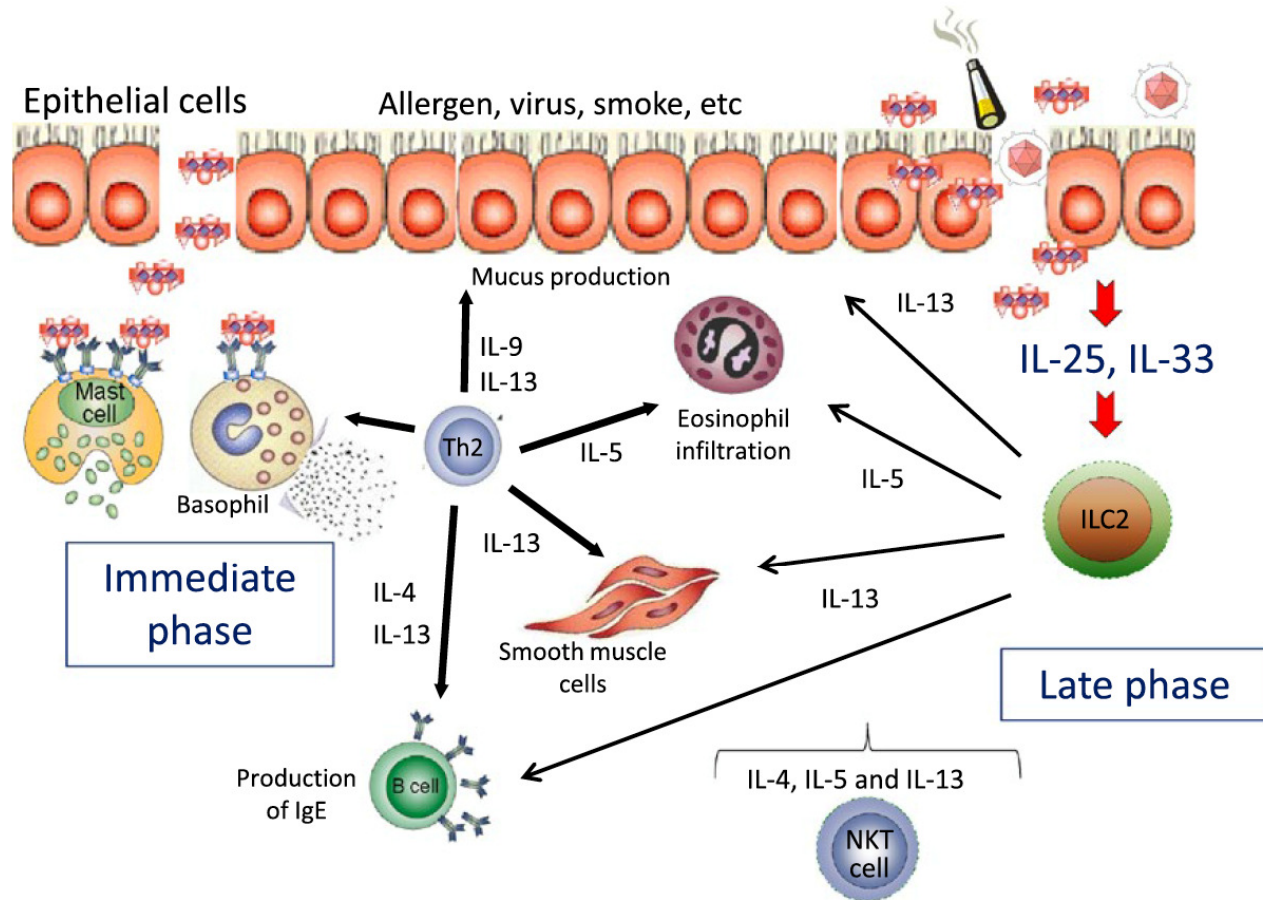
Physiopathologie de l' hypersensibilité immédiate allergique

Phase symptomatique (2) : phase d' inflammation chronique



Physiopathologie de l' hypersensibilité immédiate allergique

Phase symptomatique (2) : phase d' inflammation chronique

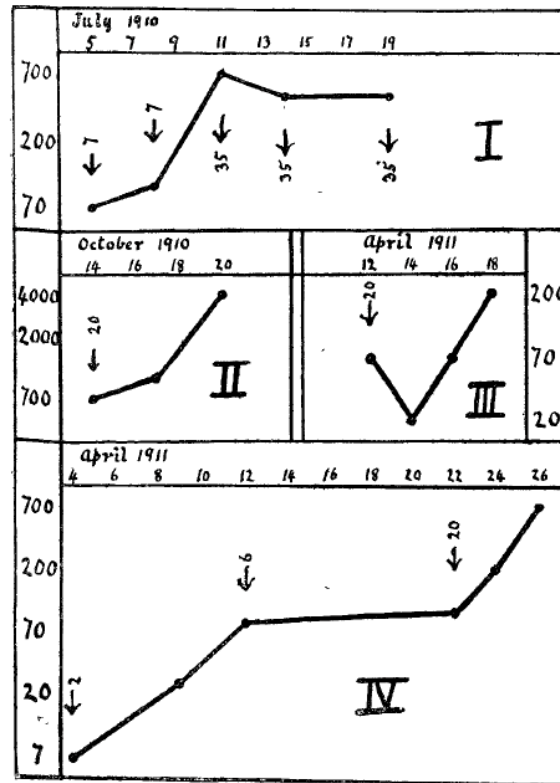


- Traitements pharmacologiques
 - Antihistaminiques, β -mimétiques, corticoïdes, *etc...*
 - Purement symptomatiques
 - Ne modifient pas la réponse immunitaire spécifique des allergènes en cause
- **Désensibilisation** ou « **immunothérapie spécifique** »
 - Administration de doses croissantes d'un allergène :
 - induction d'une **tolérance clinique**
 - Re-programmation du système immunitaire :
 - induction d'une **tolérance immunologique**

PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER.

BY L. NOON, B.C. CANTAB., F.R.C.S. ENG.

(From the Laboratory of the Department for Therapeutic Inoculation, St. Mary's Hospital.)



SEROLOGICAL EVIDENCE OF IMMUNITY WITH
COEXISTING SENSITIZATION IN A TYPE OF
HUMAN ALLERGY (HAY FEVER)*

BY ROBERT A. COOKE, M.D., JAMES H. BARNARD, M.D.,
SELIAN HEBALD, M.D., AND ARTHUR STULL, Ph.D.

*(From the Department of Medicine of New York Hospital and Cornell University
Medical College, and the Department of Allergy of The Roosevelt Hospital,
New York)*

1. Blood transfusions and serum injections from clinically immune, treated patients stopped the clinical reaction in untreated patients, thus indicating a transferable immunity.

L'induction d'anticorps de type IgG ou IgA :

- Réorientation de la réponse humorale vers la production d' IgG et d' IgA, et particulièrement d' **IgG4** :
 - n' activent pas le complément
 - mise en place de mécanismes anti-inflammatoires, inducteurs de tolérance
- **Les conséquences :**
 - Compétition avec les IgE pour la fixation à l' allergène :
 - empêche la dégranulation
 - empêche la présentation IgE dépendante
 - Fixation sur des récepteurs inhibiteurs (FcγRIIb) sur les mastocytes et basophiles

Protocole PITA3

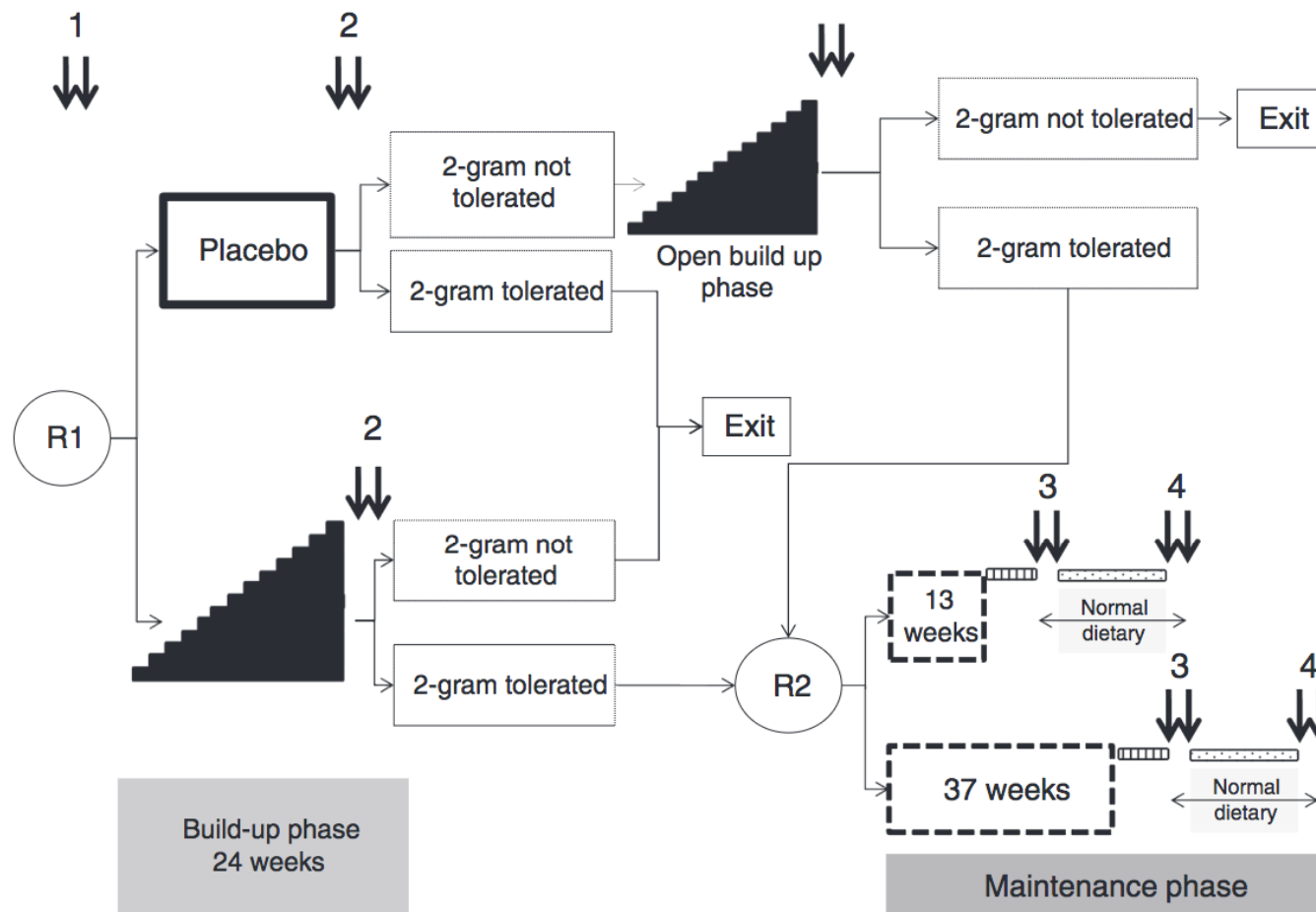
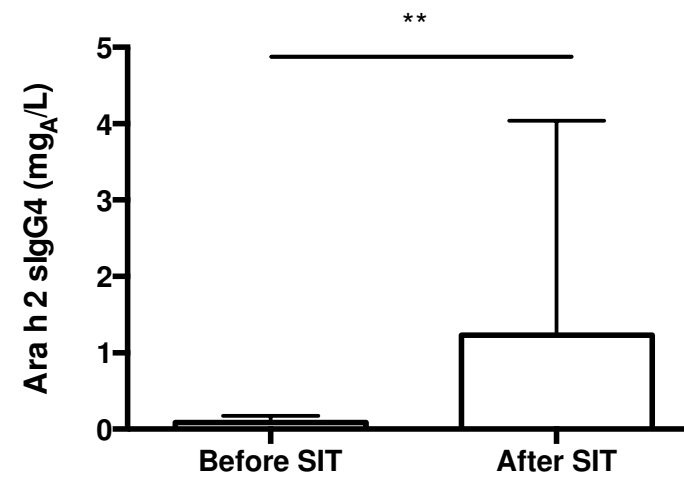
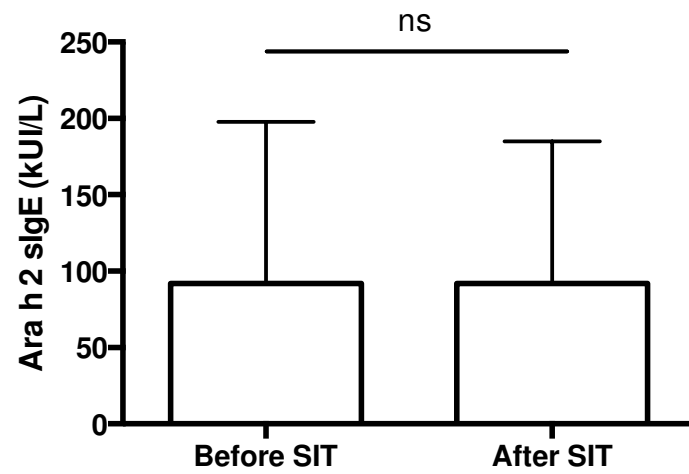


Figure 1 Study design. Children aged 12 to 18 years with peanut allergy proven in a first double-blind placebo-controlled oral food challenge (DBPCOFC) will enter a double-blind placebo-controlled induction phase through a first 2:1 randomization (R1). After a successful build-up phase, the maintenance phase duration will be determined by a second 1:1 randomization (R2). Double arrow: DBPCOFC. (dotted area: 24 weeks normal dietary; shaded area : 6 weeks wash-out).

Augmentation des IgG4 spécifiques :



La repolarisation Th1 :

- Réorientation des lymphocytes T vers la voie Th1
 - production d' IL-12 par les cellules dendritiques
 - différenciation des lymphocytes Th0 vers une polarisation Th1
 - production de cytokines TNF- α et IFN- γ , qui inhibent la voie Th2
- **Les conséquences :**
 - Diminution des cytokines Th2
 - Diminution IL-4, IL-13 : diminution de la production d' IgE
 - Diminution IL-4, IL-13, IL-9, IL-5 : réduction des basophiles, mastocytes et éosinophiles

L'induction de cellules régulatrices : mécanisme central dans l'ITS

- « Tolérance clinique » vis à vis d'un allergène associée à la présence de lymphocytes T tolérants vis à vis du même allergène
- Au cours de l'ITS :
 - Présentation par cellules dendritiques « tolérogènes »
 - Induction de plusieurs sous-populations de lymphocytes T régulateurs (Tr1, Th3, ...)
- Production de facteurs solubles :
 - IL-10
 - TGF- β

Les mécanismes de l'immunothérapie spécifique

L'induction de cellules régulatrices : mécanisme central dans l'ITS

- **IL-10** (Tr1+++)
 - Inhibe l'expression de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (et de leurs récepteurs)
 - Affecte la capacité de présentation des CPA (*diminue l'expression de CMH-II et de molécules de costimulation*)
 - Freine l'activation T (*suppression CD28, CD2...*)
 - Freine la production d'IgE
 - Augmente la production d'IgG4

 - D'autres cellules productrices d'IL-10 (*notamment les cellules présentatrices*)
- **TGF- β** (Th3+++)
 - Nombreuses fonctions immuno-régulatrices

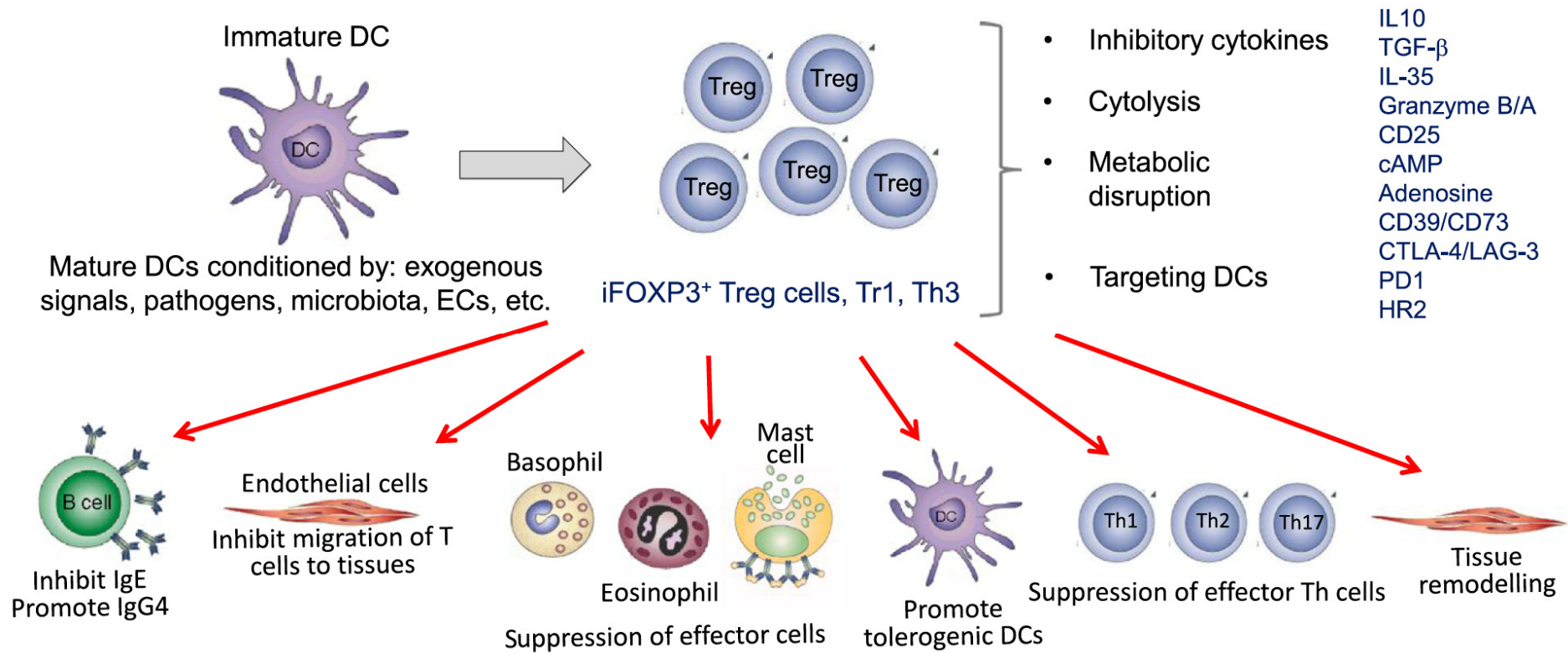
Les mécanismes de l'immunothérapie spécifique

L'induction de cellules régulatrices : mécanisme central dans l'ITS

Remarque :

- Treg : spécifiques de l'allergène
- Mais action dépendante de facteurs solubles (IL-10, TGF- β)
- « Profil de la réponse immunitaire modifié »
- Diminution de la sensibilisation à d'autres molécules

Les lymphocytes T régulateurs et la tolérance



Mise en évidence de l'impact sur les basophiles

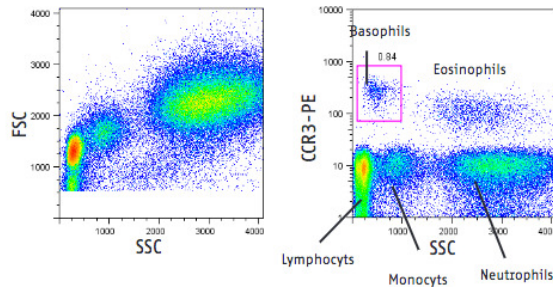
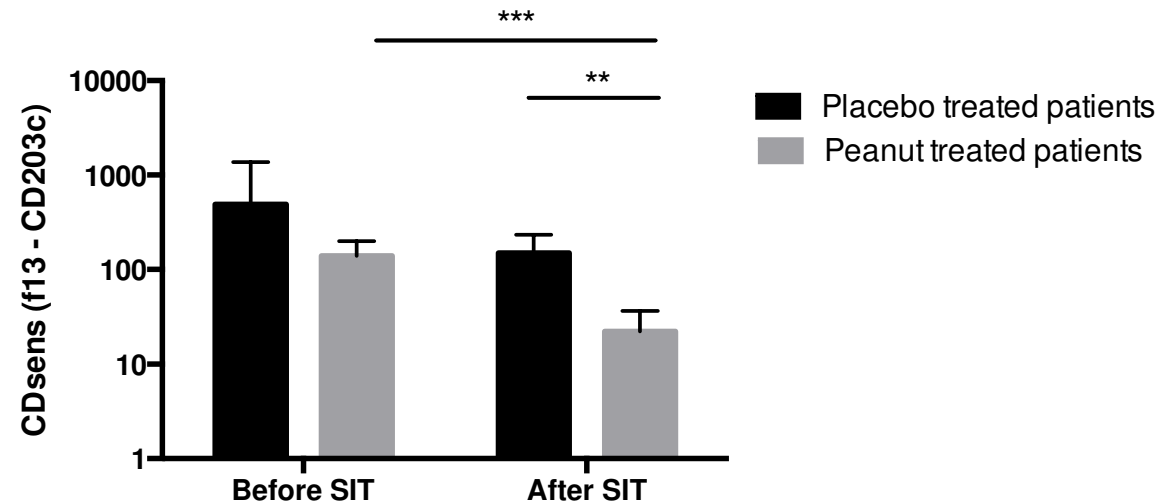
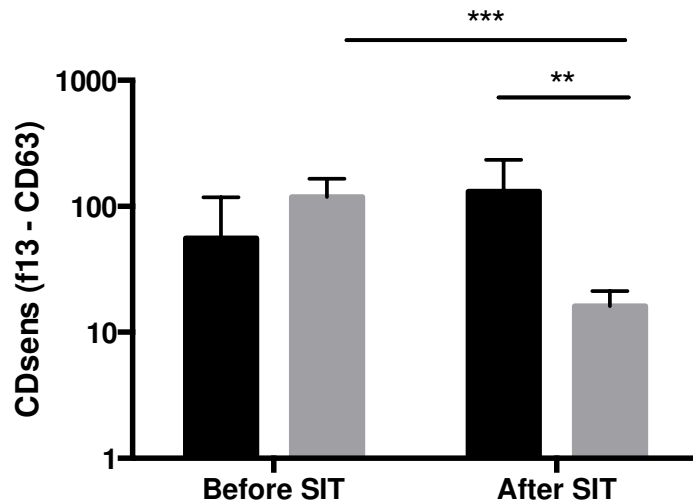
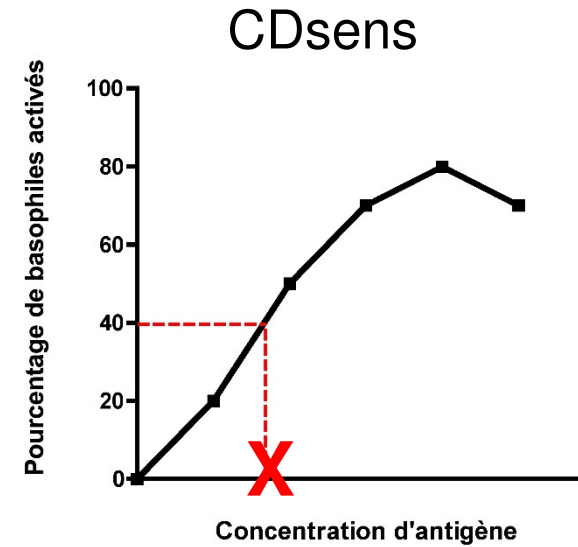
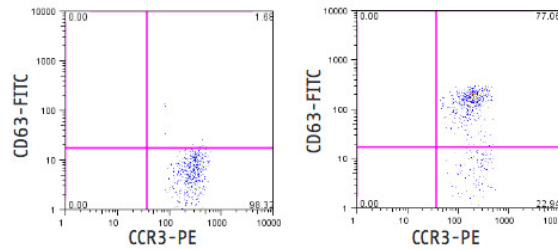


Figure 1: Three discrete populations; lymphocytes, monocytes and granulocytes in FSC/SSC histogram.

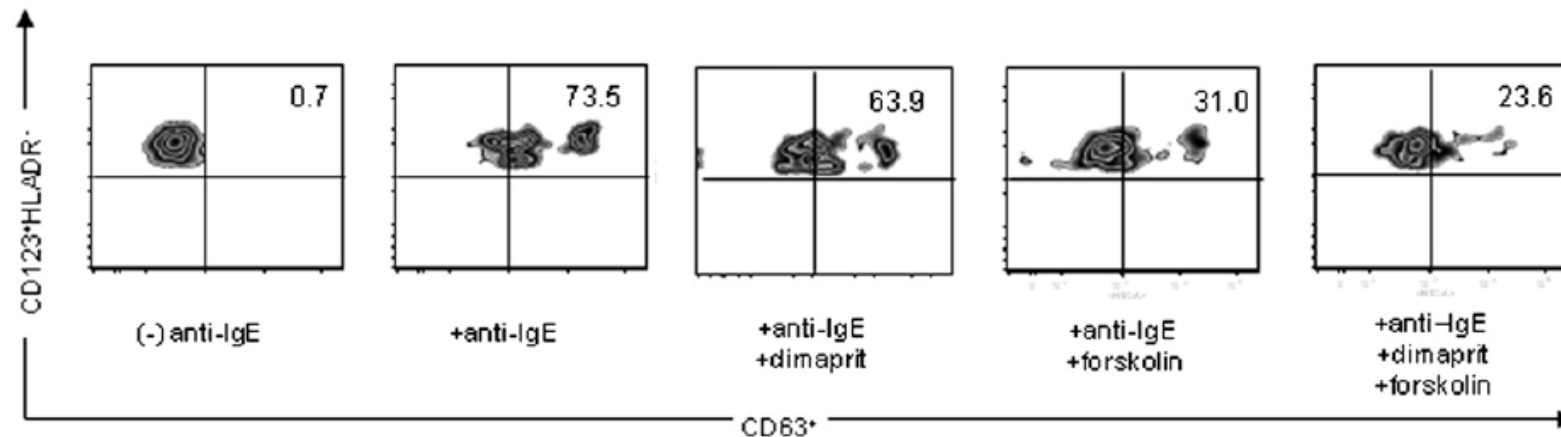
Figure 2: Selection of basophilic cells CCR3^{pos} / SSC^{low}



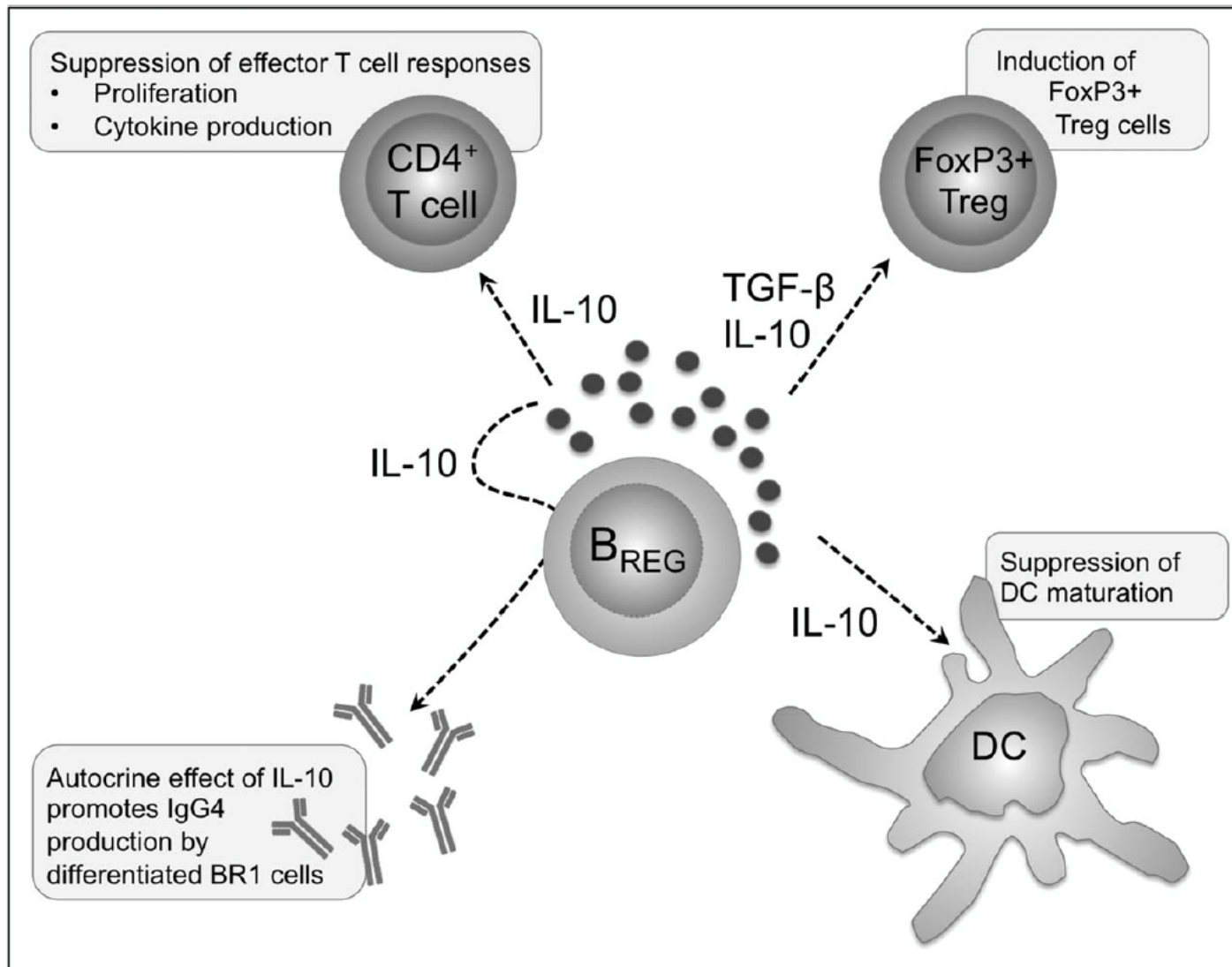
Mechanisms of allergy and clinical immunology

Early suppression of basophil activation during allergen-specific immunotherapy by histamine receptor 2

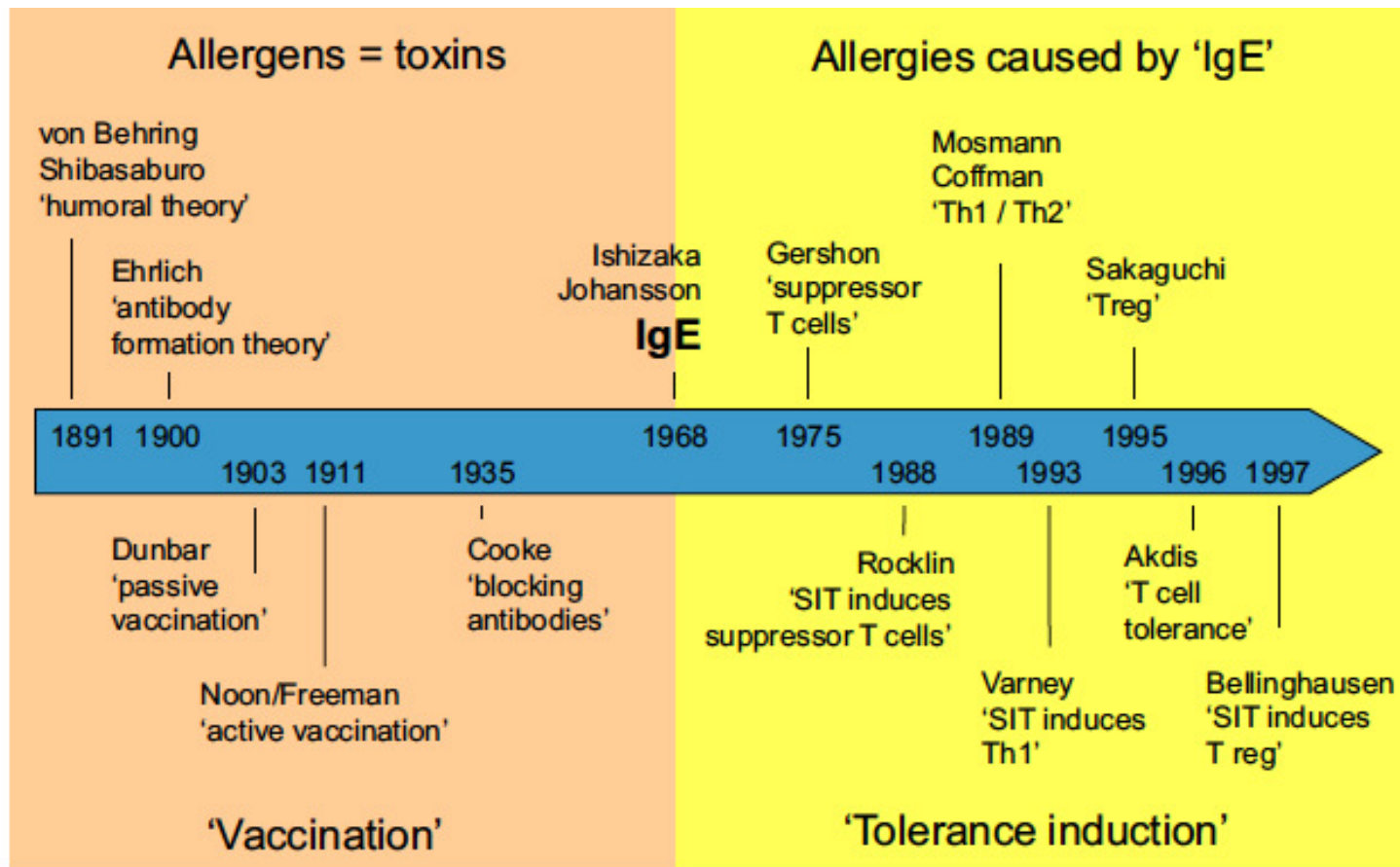
Natalija Novak, MD,^a Nihal Mete, MD,^{b,c} Caroline Bussmann, MD,^a Laura Maintz, MD,^a Thomas Bieber, MD, PhD,^a Mübeccel Akdis, MD, PhD,^b Judith Zumkehr, MSc,^b Marek Jutel, MD,^d and Cezmi Akdis, MD^b *Bonn, Germany, Davos, Switzerland, Izmir, Turkey, and Wroclaw, Poland*



Et les lymphocytes B régulateurs ?



Conclusions



Interpretation of SIT

Backmann *et al. Allergy* 2017

- « **Reprogrammation** » du système immunitaire
- De nombreux mécanismes imbriqués
- Rôle central des lymphocytes T régulateurs