

La réponse immune adaptative et les allergies

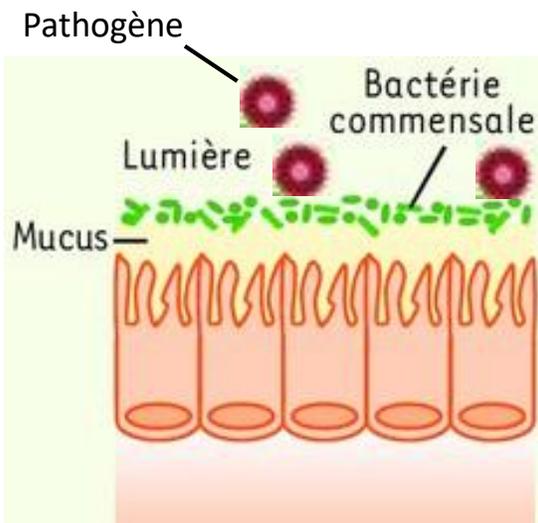
Dr Carole Brosseau

Equipe allergie

UR 1268 BIA – Centre INRAE Pays de la Loire

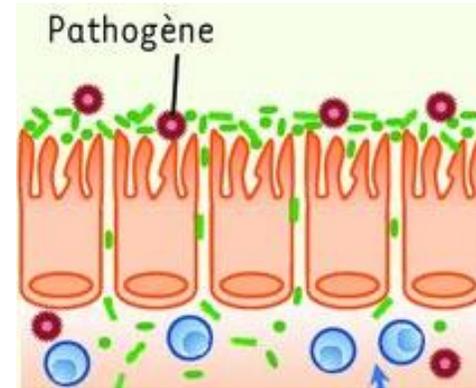
Carole.brosseau@inrae.fr

Définitions



La réponse immunitaire innée = première ligne de défense. C'est une réponse rapide à l'invasion d'un pathogène ou d'une substance étrangère.

1^{ère} ligne de défense externe : Empêche la pénétration des pathogènes dans l'organisme = peau et des muqueuses (barrière physique) ainsi que des sécrétions telles que le mucus, la salive, les larmes et le suc gastrique (barrière chimique).



2^{ème} ligne de défense interne : Empêche la prolifération des agents infectieux qui ont réussi à pénétrer dans l'organisme = Induction de réponses immunitaires inflammatoires (macrophages, neutrophiles, monocytes, cellules dendritiques)

Induction de la **réponse immunitaire adaptative** (lymphocytes T, lymphocytes B)

Définitions

L'immunité adaptative est aussi appelée immunité acquise :

À la suite de l'interaction entre un pathogène et l'immunité innée, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes, surtout dans les ganglions et la rate. Cette immunité est hautement spécifique puisqu'elle dépend de récepteurs spécifiques.

- L'antigène (pathogène) active directement les [lymphocytes B](#), qui possèdent des récepteurs spécifiques de cet antigène. Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes, qui vont sécréter des anticorps spécifiques de cet antigène ([immunité humorale](#)).

- L'antigène est présenté à des [lymphocytes T](#) par des cellules présentatrices d'antigènes (ex. : cellules dendritiques).

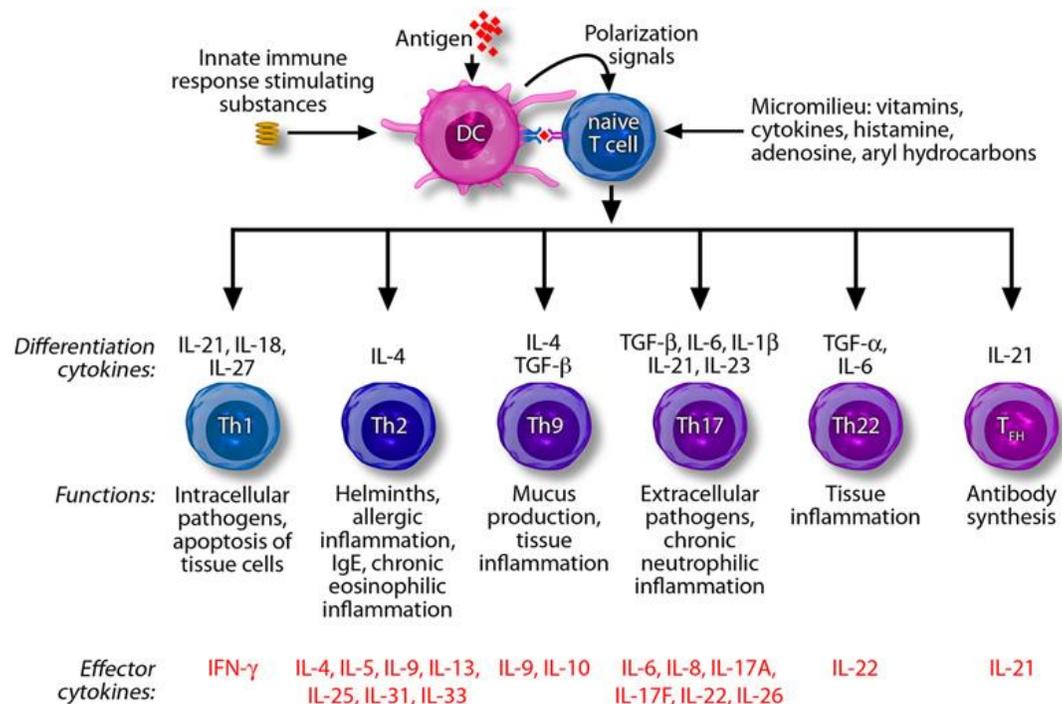
Les lymphocytes T cytotoxiques ([CD8+](#)) détruisent les cellules infectées ([immunité cellulaire](#)).

Les lymphocytes T auxiliaires ([CD4+](#)), ou *T helper*, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et stimulent les lymphocytes B pour produire une plus grande quantité d'anticorps et de cellules mémoire.

Quels sont les acteurs majeurs de la réponse immune adaptative impliqués dans l'allergie ?

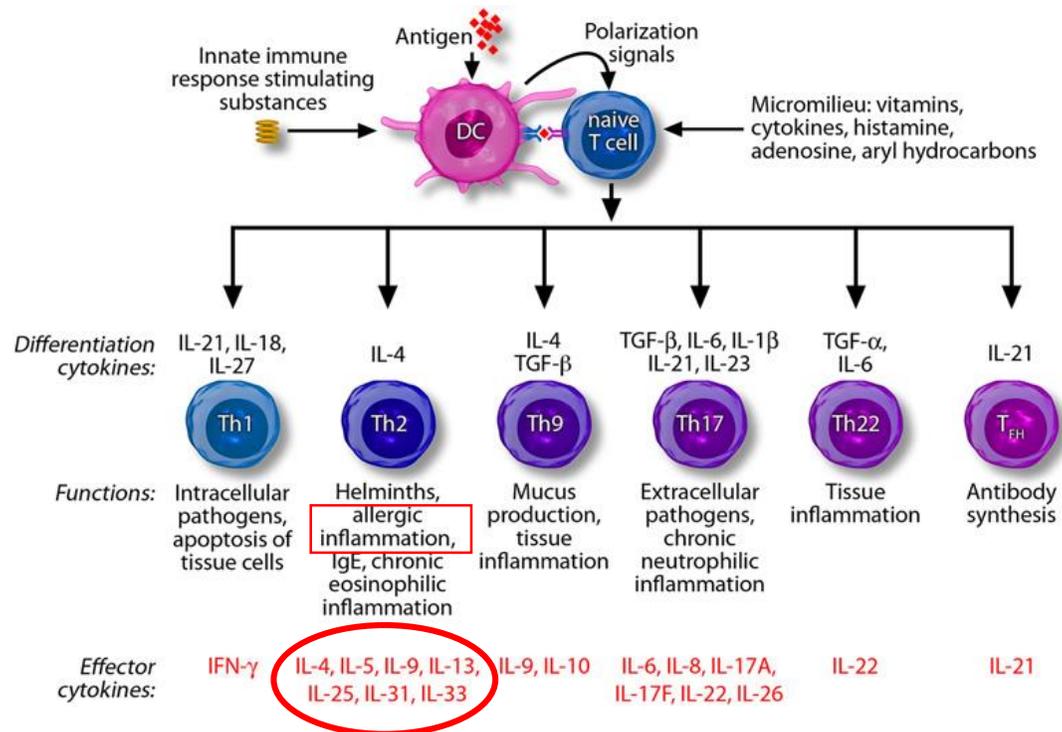
Lymphocytes Th

Les Th CD4+ naïfs (T0) sont activées lors de l'interaction de leurs TCR avec peptides antigéniques complexés avec des molécules du CMH de classe II (HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP). Le CMH II est exprimé sur les cellules présentatrices d'antigènes (DC et lymphocytes B).



Lymphocytes Th

Les Th naïfs (T0) sont activées lors de l'interaction de leurs TCR avec peptides antigéniques complexés avec des molécules du CMH de classe II (HLA-DR, HLA-DQ et HLA-DP). Le CMH II est exprimé sur les cellules présentatrices d'antigènes (DC et lymphocytes B).

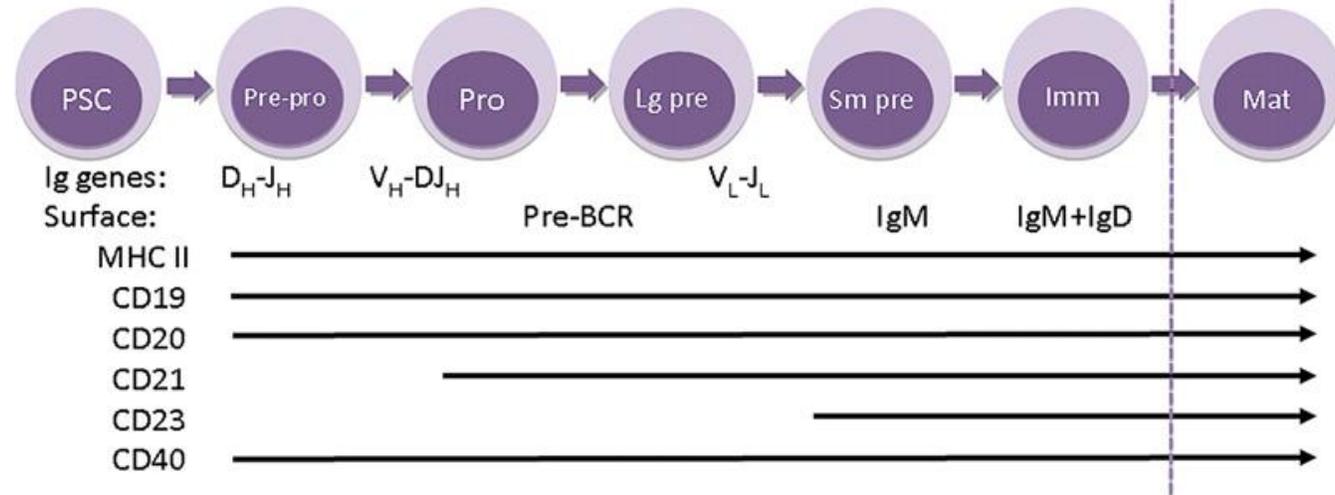


Allergie = déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des Th2 = ATOPIE

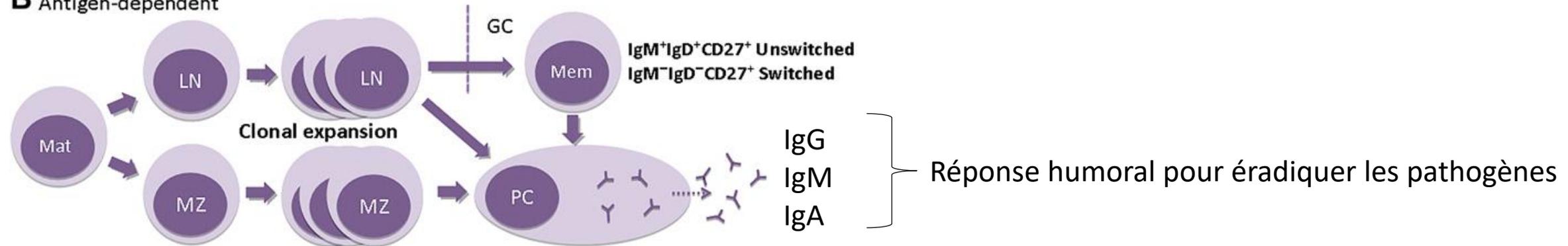
Th2, IL-4, IL-5, IL-13 = biomarqueurs de l'allergie

Lymphocytes B

A Antigen-independent

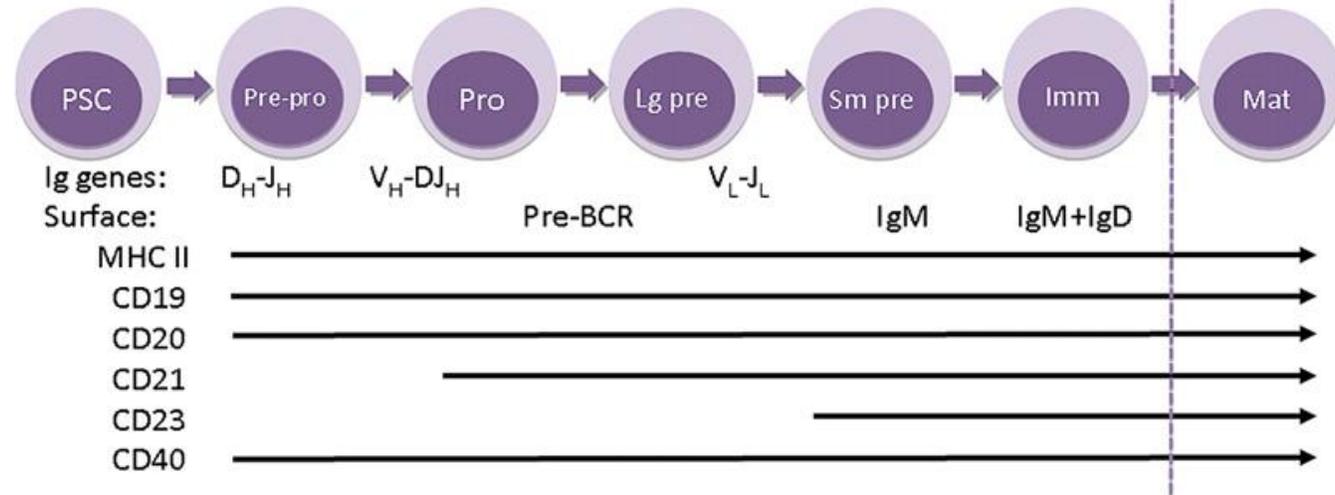


B Antigen-dependent

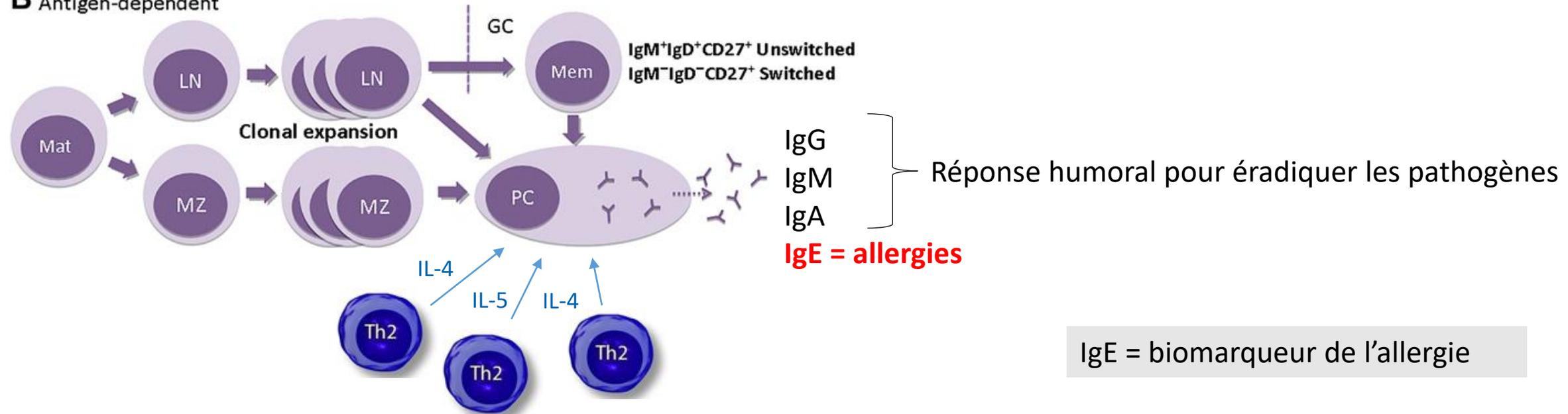


Lymphocytes B

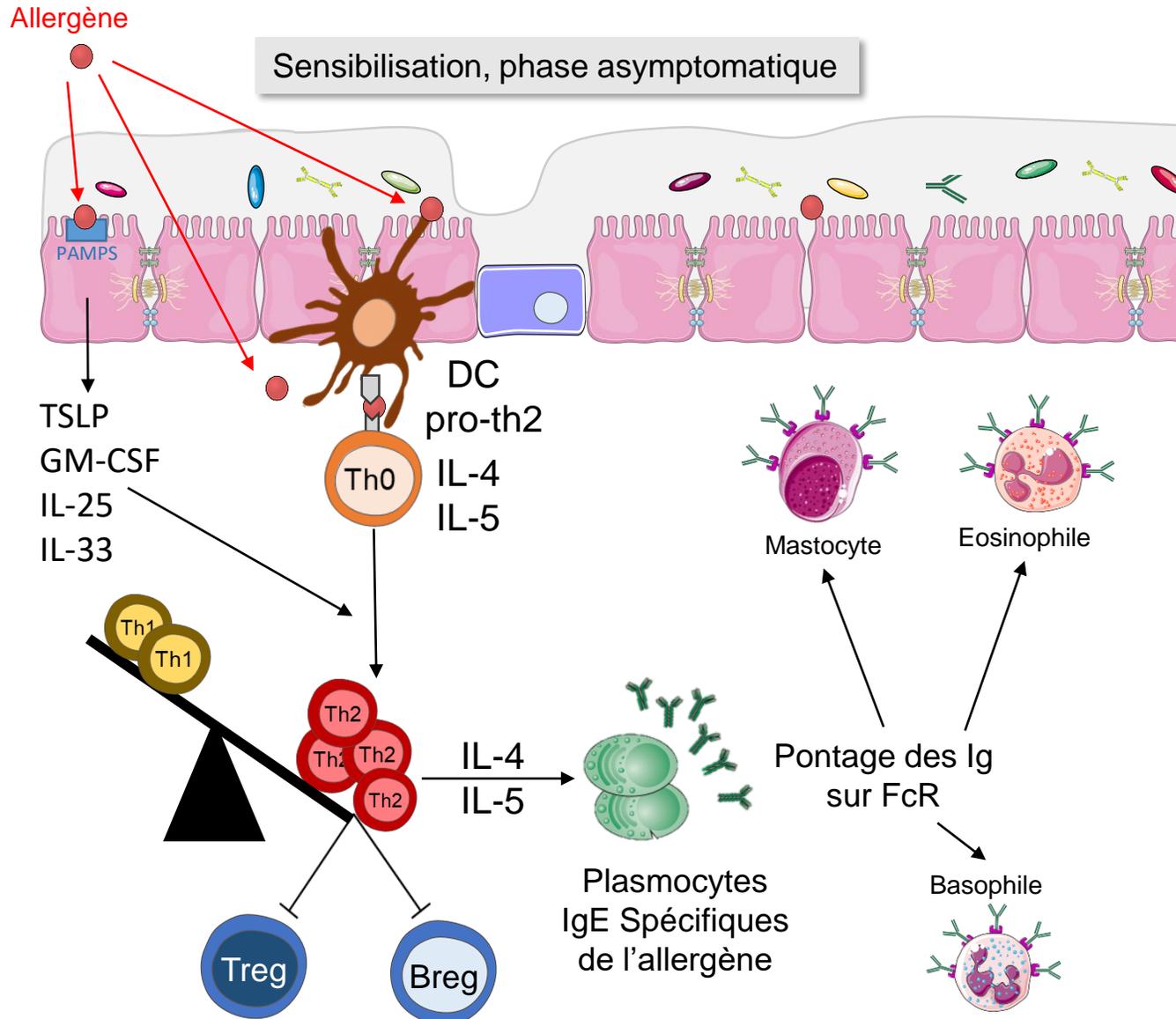
A Antigen-independent



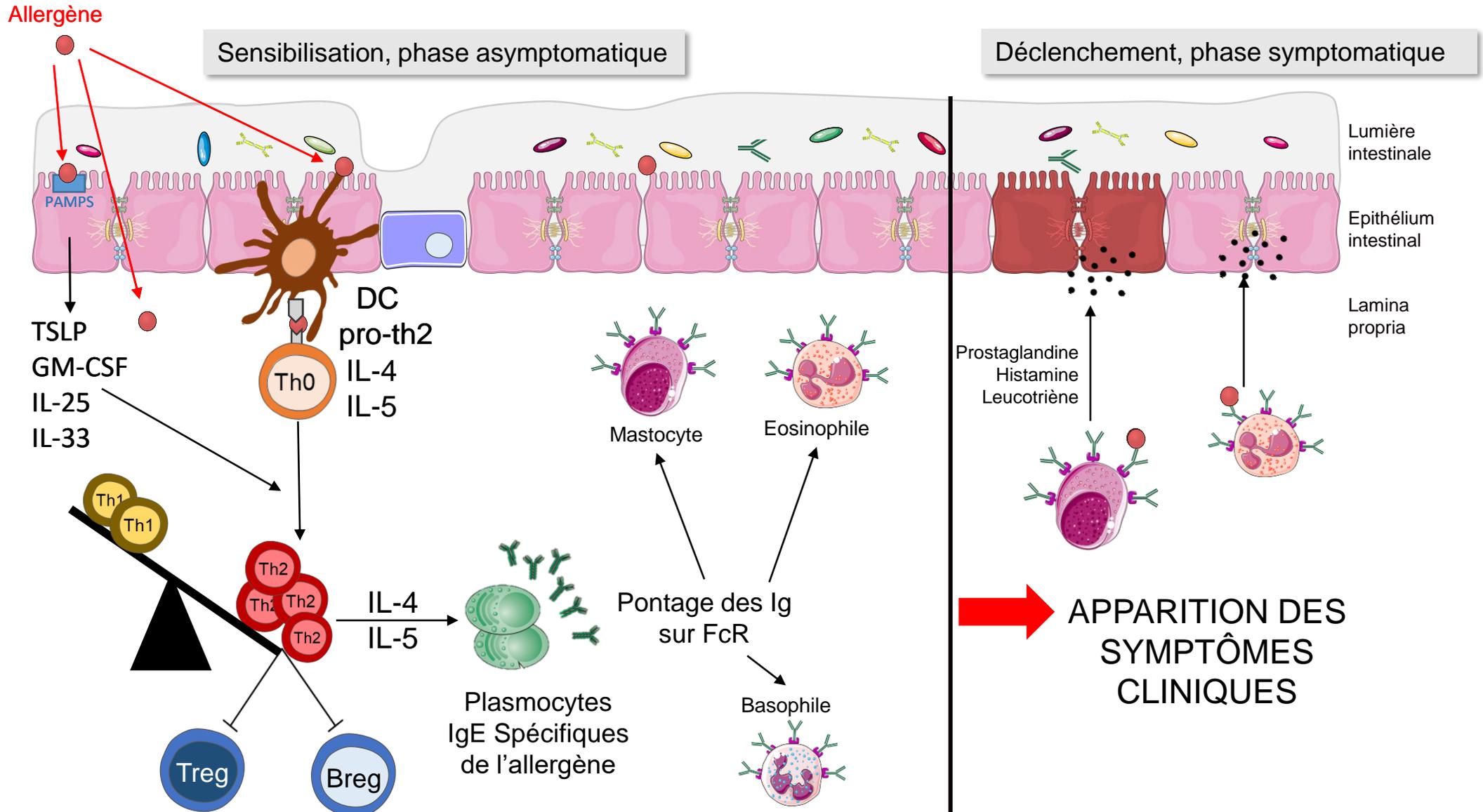
B Antigen-dependent

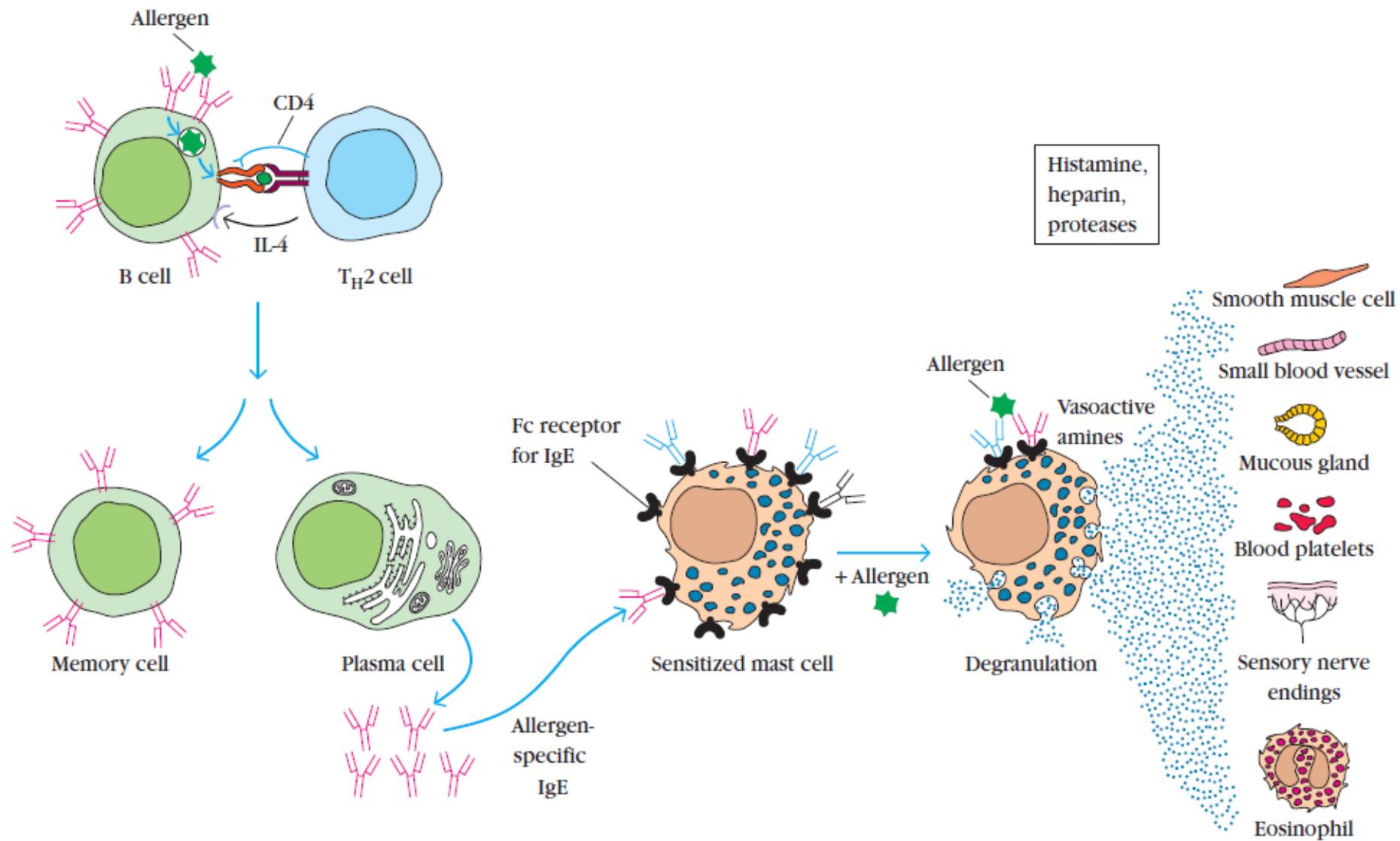


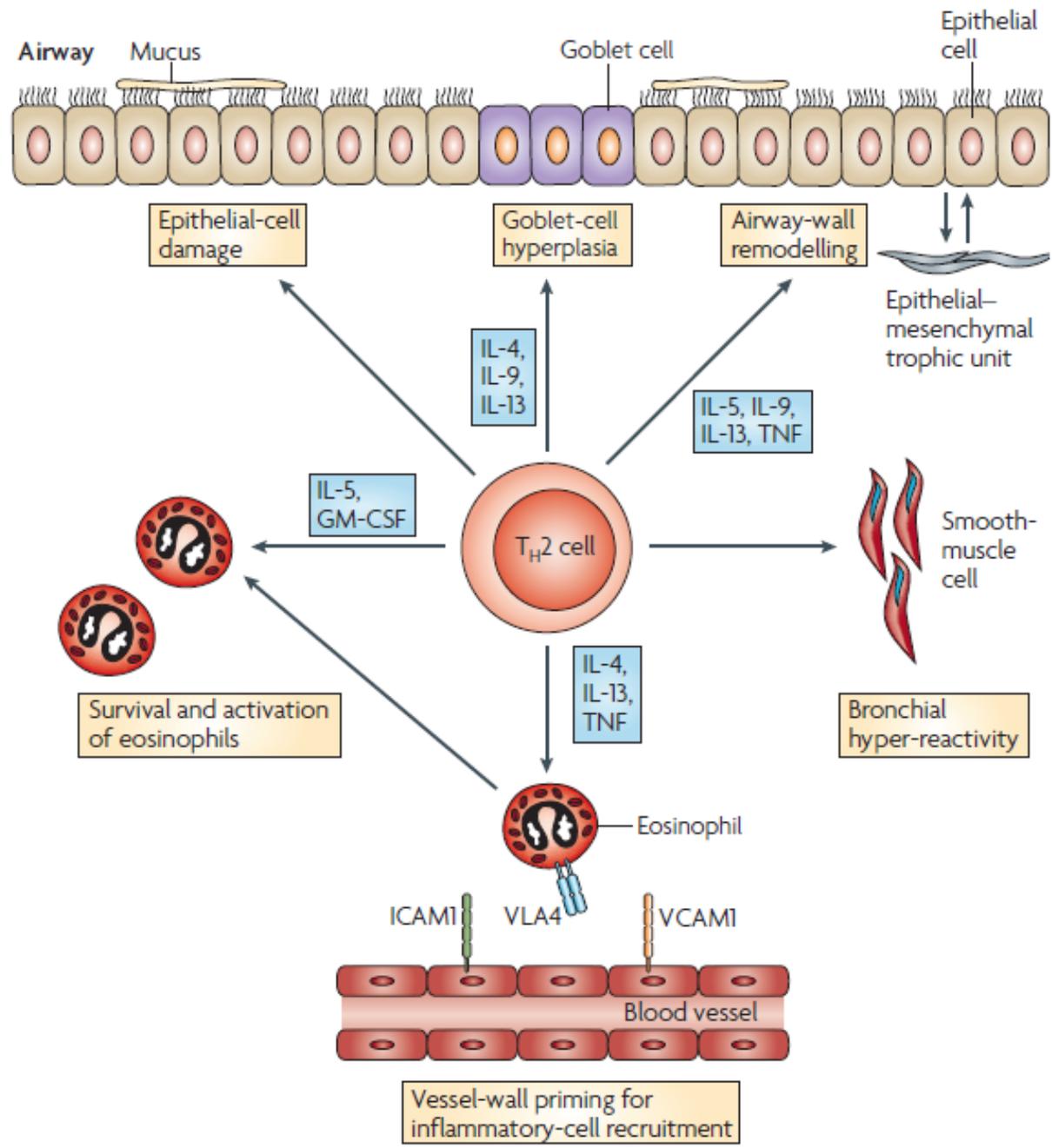
MÉCANISMES DES ALLERGIES IGE MÉDIÉES



MÉCANISMES DES ALLERGIES IGE MÉDIÉES

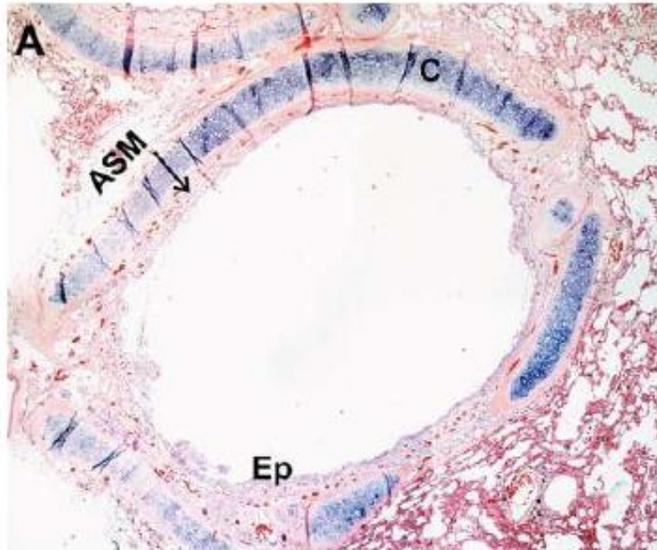




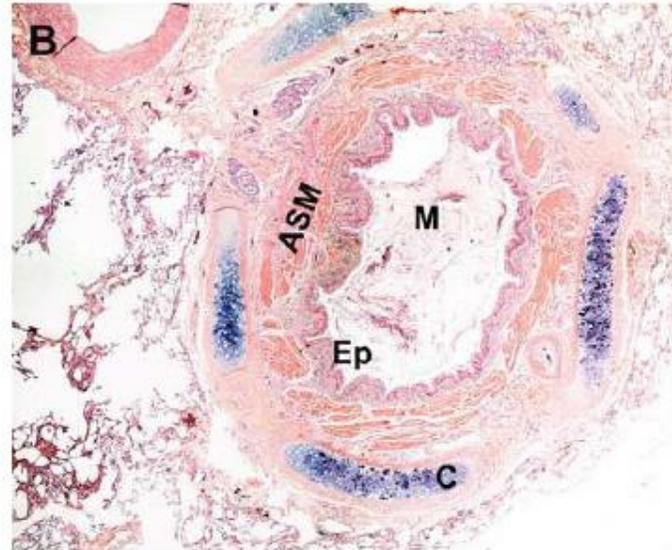


Histologie

Sain

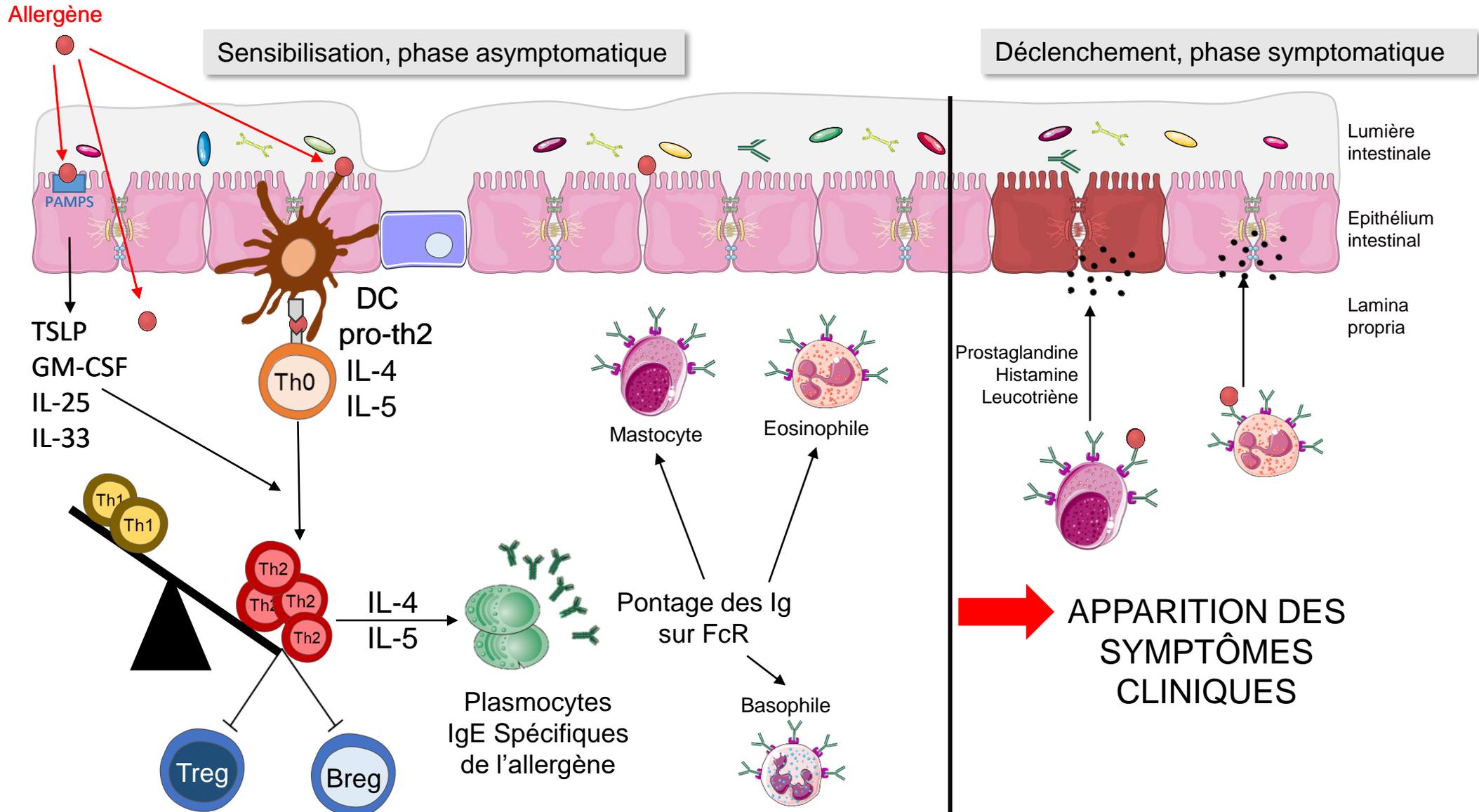


Asthmatique

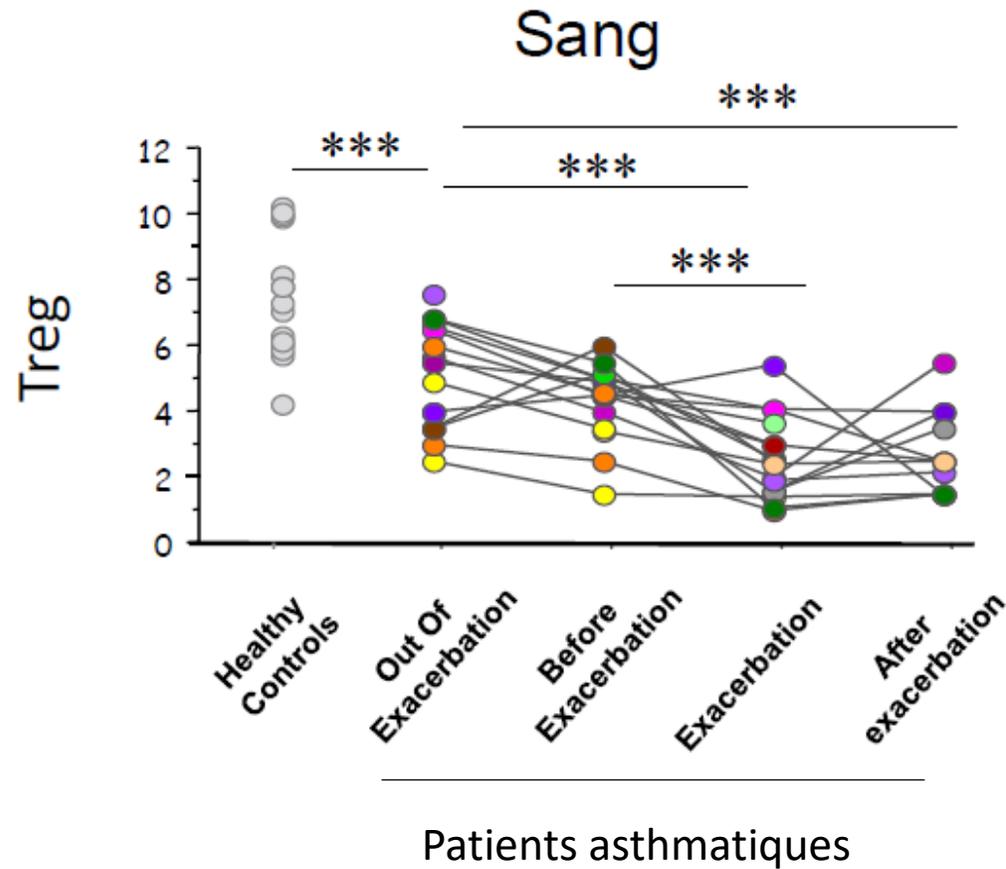


Métaplasie des cellules à mucus, substance mucoïde dans le lumen bronchique, épaissement de la membrane inférieure de l'épithélium, l'hyperplasie du muscle lisse et inflammation sévère avec prédominance d'éosinophiles.

MÉCANISMES DES ALLERGIES IGE MÉDIÉES



Diminution de la fréquence des T régulateurs chez les patients allergiques



Diminution de la fréquence des B régulateurs chez les patients allergiques

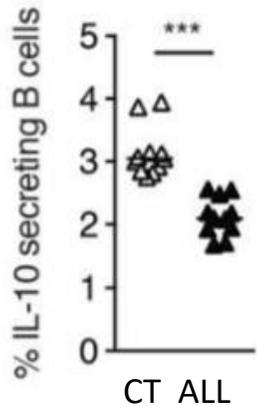


Souris asthmatique

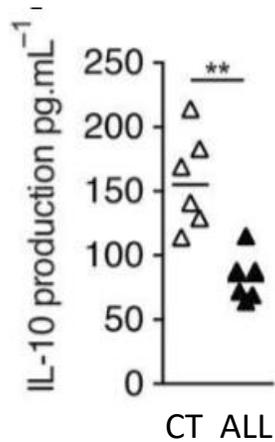


Homme asthmatique

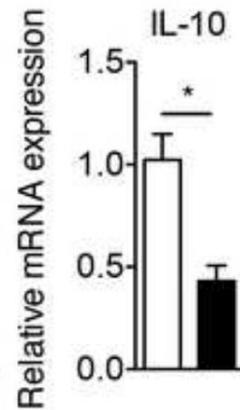
% de LB IL-10+



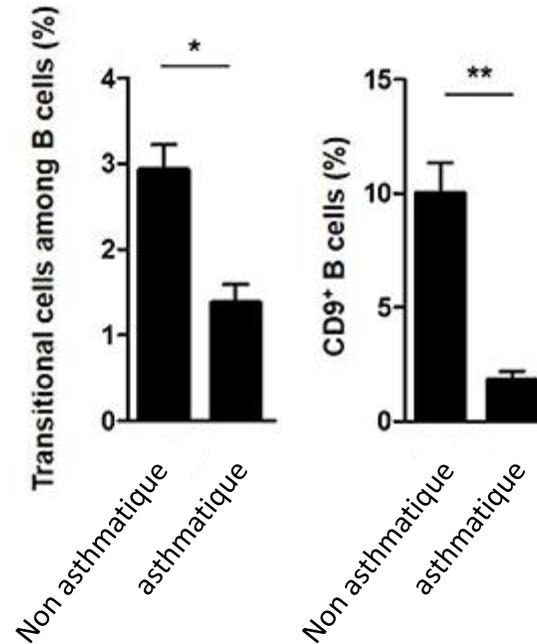
Sécrétion d'IL-10



Expression ARNm IL610



Diminution de la fréquence des Breg et de leur fonction



Conclusion

Les acteurs majeurs de la réponse immune adaptative impliqués dans l'allergie sont :

- **les Th2**. L'allergie est caractérisée par déséquilibre de la balance Th1/Th2 au profit des Th2. Ils sécrètent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-4, l'IL-5, l'IL-13, l'IL-33.
- **les LB**. L'allergie est caractérisée par la sécrétion d'IgE spécifiques de l'allergène par les LB. La fixation de l'allergène sur les IgE présent à la surface des granulocytes va déclencher le relargage des granules et les symptômes de l'allergie.

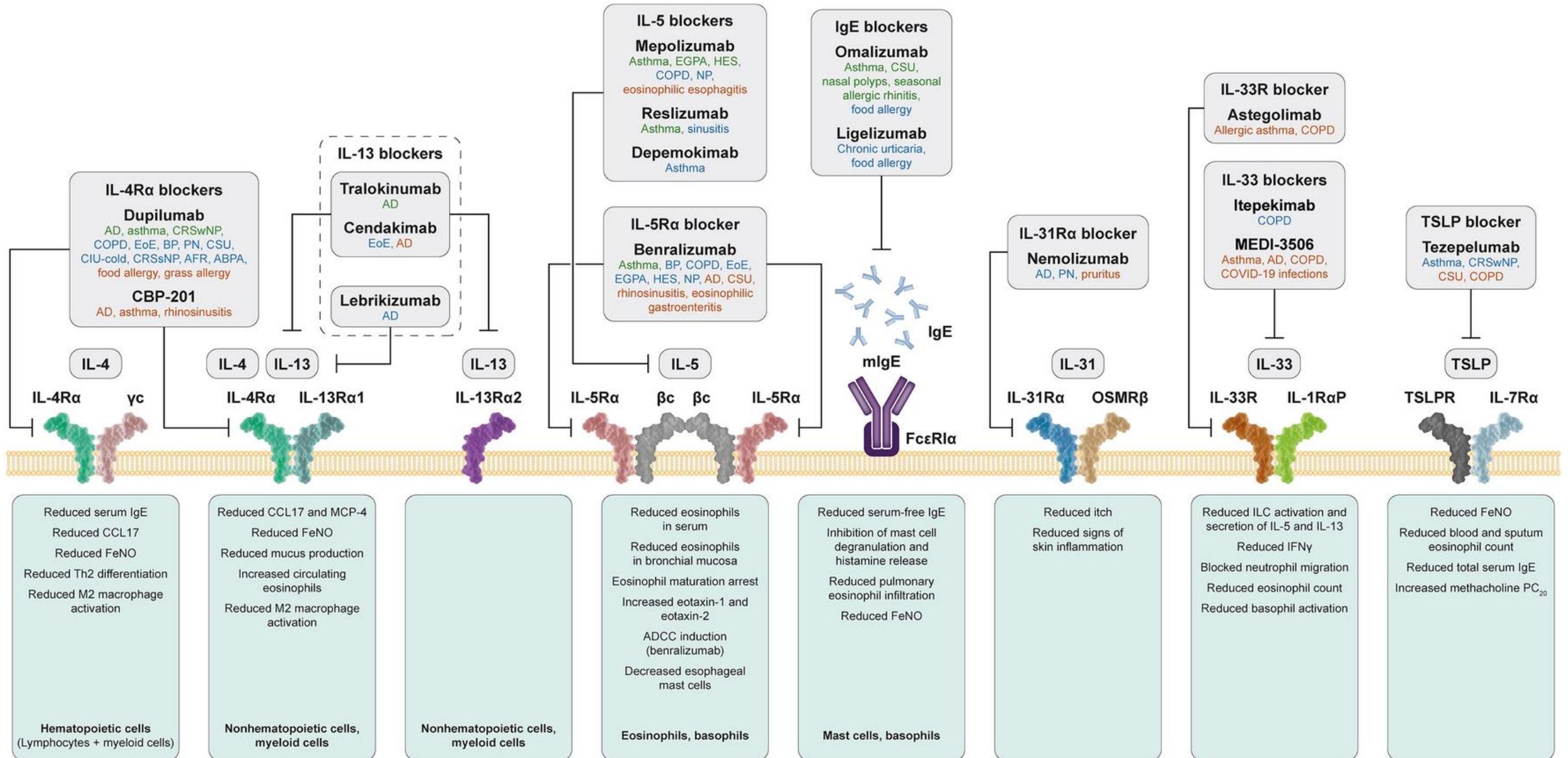
Mais l'allergie est aussi caractérisée par une diminution de la fréquence et/ou de la fonction des cellules T et B régulatrices = RUPTURE DE LA TOLERANCE

Quelle est l'importance de connaître les acteurs majeurs de la réponse immune adaptative impliqués dans l'allergie ?

Quelle est l'importance de connaître les acteurs majeurs de la réponse immune adaptative impliqués dans l'allergie ?

Car ils sont la cible des nouvelles thérapies

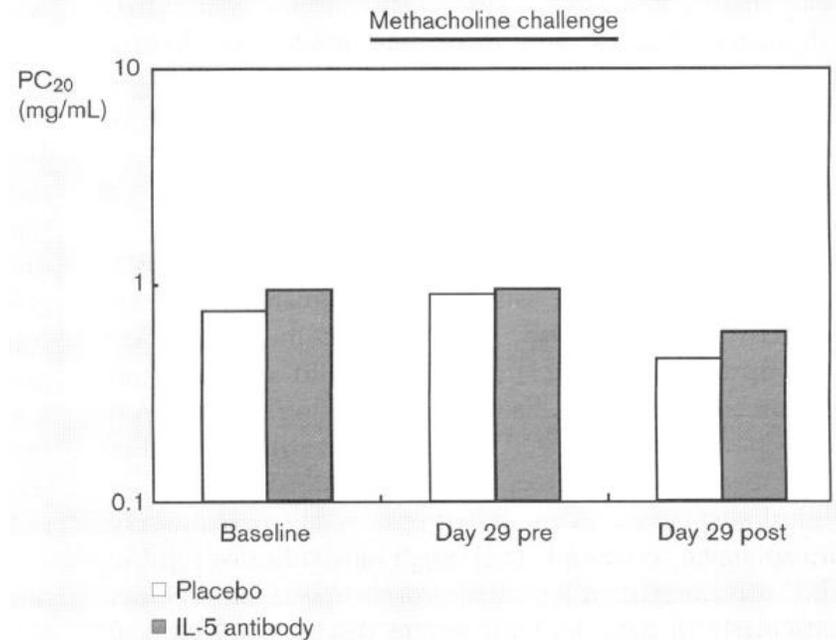
Biothérapies visant à supprimer l'inflammation de type 2 (dont les allergies)



Clinical study phase or approval status for each therapy by indication: **Approved** Phase 3 Phase 2

Anti-IL-5 = Mepolizumab

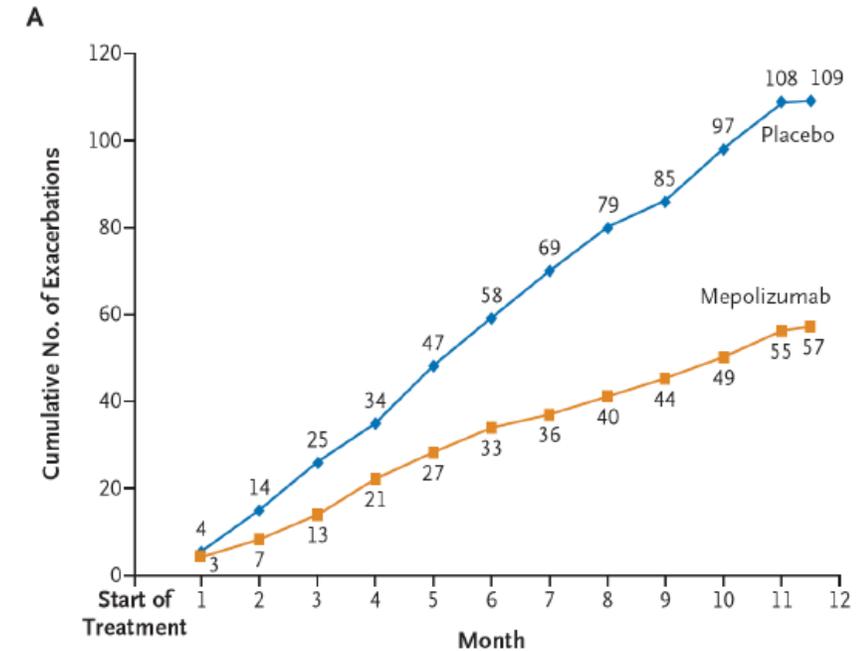
Anti-IL5: Patients non ciblés



Inclusion de 360 patients asthmatiques modérés

- Résultats entièrement négatifs

Anti-IL-5: Patients ciblés



Inclusion de 61 patients asthmatiques sévères

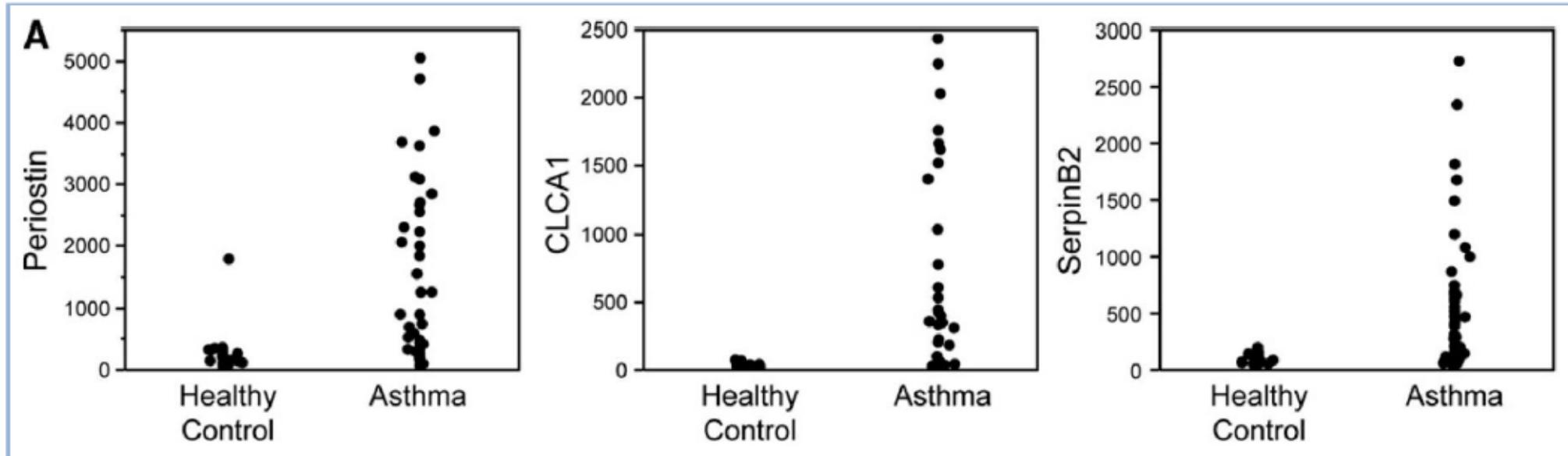
Identification de phénotypes par la biologie

Dupilumab = anti- IL-13/anti IL-4

Affymetrix ID	Gene symbol	Gene name	Entrez gene ID	Fold difference	P value
210107_at	CLCA1	Chloride channel, Ca ²⁺ -activated 1	1179	6.2	0.033
210809_s_at	POSTN	Periostin, osteoblast-specific factor	10631	4.4	0.0015
204919_at	PRR4	Proline rich 4 (lacrimal)	11272	3.9	0.049
204614_at	SERPINB2	Serine peptidase inhibitor B2	5055	3.5	0.047
205624_at	CPA3	Carboxypeptidase A3 (mast cell)	1359	3.4	0.0069
207134_x_at	TPSB2	Tryptase β 2	64499	2.2	0.0062
205683_x_at	TPSAB1	Tryptase α/β 1	7177	2.1	0.022
1559584_a_at	C16orf54	Chromosome 16 orf 54	283897	1.4	0.015
201061_s_at	STOM	Stomatin	2040	1.3	0.043
224782_at	ZMAT2	Zinc finger, matrin type 2	153527	1.3	0.038
205002_at	DJ159A19.3	Hypothetical protein DJ159A19.3	27245	1.2	0.026
217313_at	—	—	—	1.2	0.0074
1555256_at	EVC2	Ellis van Creveld syndrome 2	132884	1.1	0.032
237690_at	GPR115	G protein-coupled receptor 115	221393	-1.2	0.019
212820_at	DMXL2	Dmx-like 2	23312	-1.2	0.0003
241774_at	—	—	—	-1.3	0.016
225987_at	TNFAIP9	TNF α -induced protein 9	79689	-1.7	0.0078
213432_at	MUC5B	Mucin 5, subtype B	4587	-1.9	0.016
241436_at	SCNN1G	Na ⁺ channel, nonvoltage-gated 1G	6340	-1.9	0.0027
219410_at	TMEM45A	Transmembrane protein 45A	55076	-2.0	0.0006
1556185_a_at	—	Clone IMAGE:5260162, mRNA	—	-2.0	0.0061
230378_at	SCGB3A1	Secretoglobin 3A1	92304	-2.1	0.0096

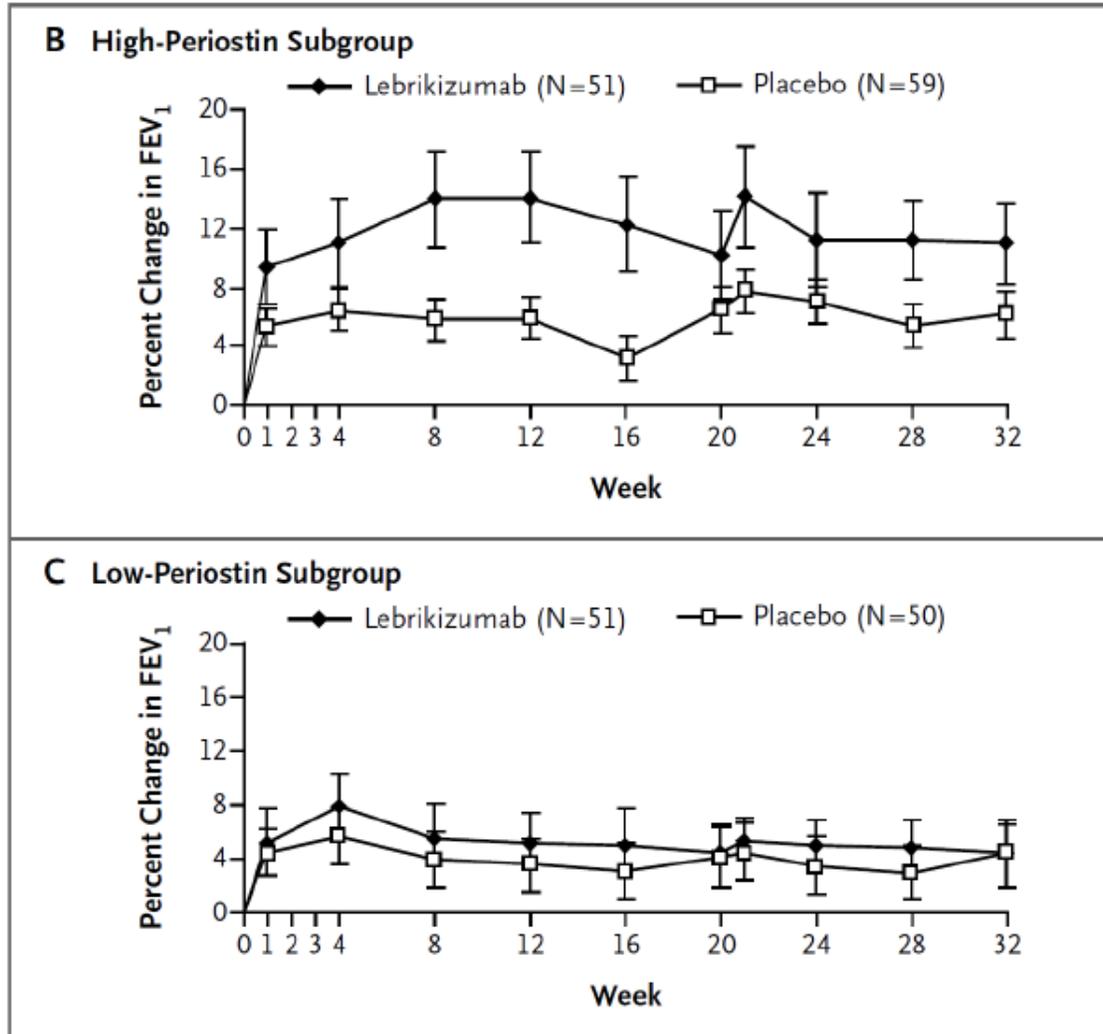
Liés à la réponse aux corticoïdes et induits par l' IL-13

Analyse des brossages bronchiques



Hétérogénéité de
profil d'expression

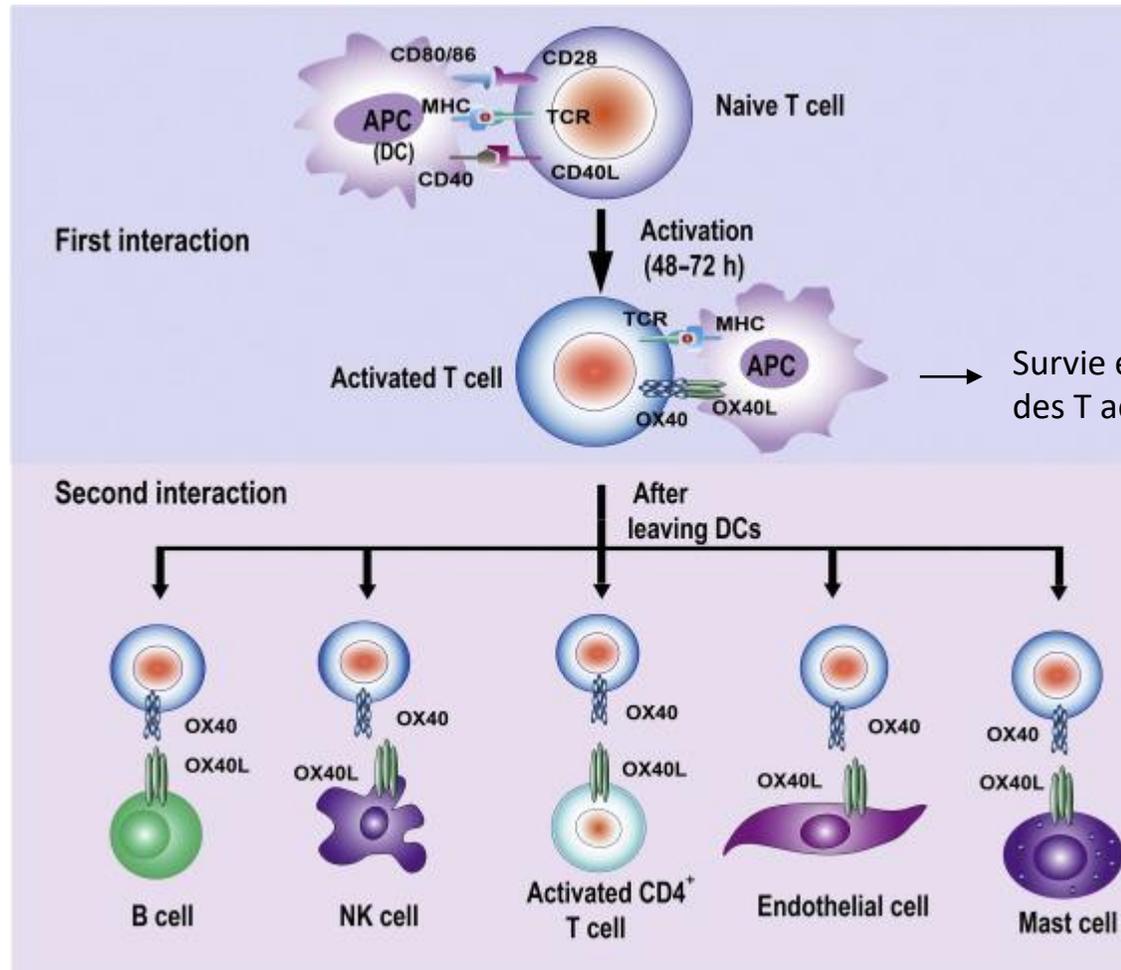
Importance de cibler les patients : exemple de l'anti IL-13



Dupilumab = anti- IL-13/anti IL-4

FEV = Forced expiratory volume

Biothérapies visant à bloquer la voie OX40-OX40L



OX40 = molécule de co-stimulation exprimée par les T activés.

Survie et prolifération des T activés

Induction de la sécrétion des IgE
Induction de la réponse mémoire
= chronicité

Générations de Th2, Th17, Th9
Inhibition des Treg
= perte de la tolérance

Correlation of OX40 ligand on B cells with serum total IgE and IL-4 levels by CD4⁺ T cells in allergic rhinitis

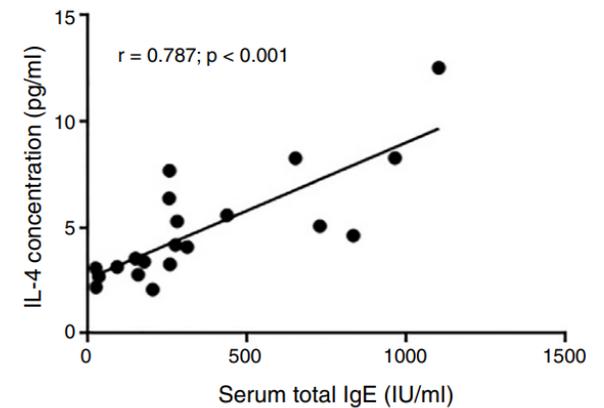
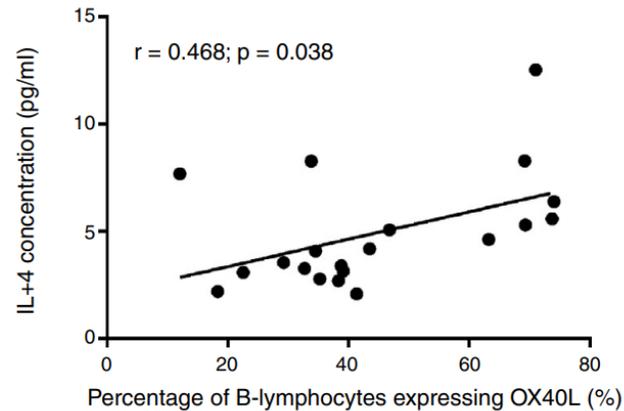
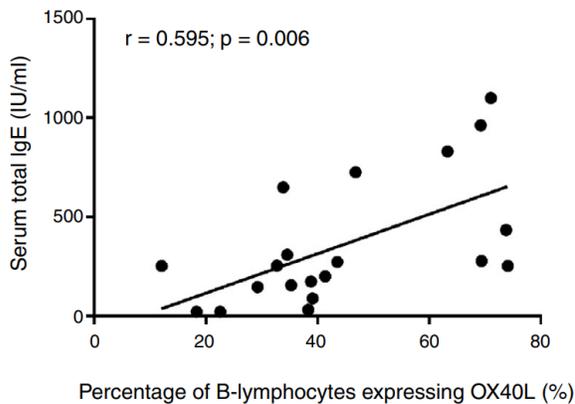
S. Fouladi^a, M. Masjedi^a, M. G. Hakemi^a, R. Ghasemi^a, N. Eskandari^{a,b,*}

Table 1 Characteristics of the study groups.

Parameter	Patients	Controls	p value
Number, N	20	20	
Age (years)	35.15 ± 9.76	36.2 ± 8.39	0.519
Gender (M/F)	8/12	8/12	1
Serum total IgE level, IU/ml	359.23 ± 321.23	29.53 ± 25.92	<0.001 ^{***}
Percentage of B lymphocytes expressing OX40L	44.32 ± 19.21	2.79 ± 2.48	<0.001 ^{***}
IL-4 cell culture supernatant level, pg/ml	4.92 ± 2.62	1.96 ± 0.59	<0.001 ^{***}

IgE, immunoglobulin E; OX40L, OX40 ligand; IL-4, interleukin-4. Data are expressed as mean ± standard deviation (SD).

^{***} p < 0.001 compared with the controls.





Blocage de la voie OX40-OX40L dans la dermatite atopique

GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis

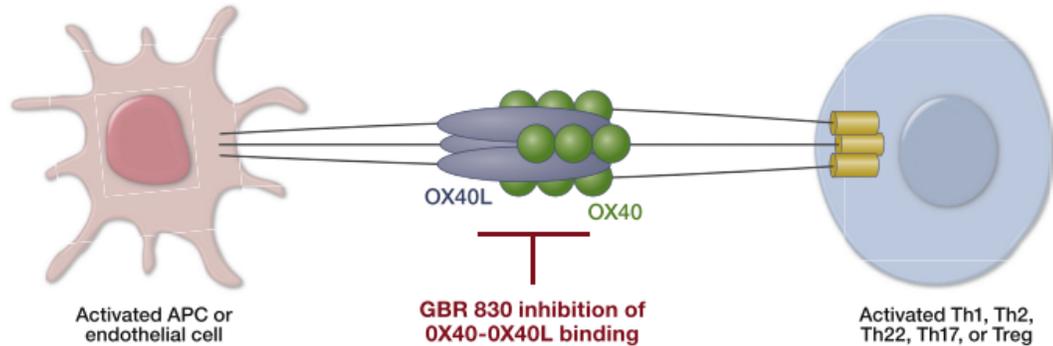
Check for updates

Emma Guttman-Yassky, MD, PhD,^a Ana B. Pavel, PhD,^a Lisa Zhou, BA,^a Yeriel D. Estrada, BS,^a Ning Zhang, MD,^a Hui Xu, MS,^a Xiangyu Peng, MS,^a Huei-Chi Wen, MD, PhD,^a Panayiota Govas, MD, MScMed,^a Girish Gudi, PhD,^b Vinu CA, MPharm, MSc,^c Hui Fang, PhD,^{b,†} Yacine Salhi, PhD,^b Jonathan Back, PhD,^d Venkateshwar Reddy, PhD,^b Robert Bissonnette, MD,^e Catherine Maari, MD,^e Fred Grossman, DO, FAPA,^b and Gerhard Wolff, MD, PhD^{b*} *New York, NY, Paramus, NJ, Mumbai, India, La Chaux-de-Fonds, Switzerland, and Montreal, Quebec, Canada*

GRAPHICAL ABSTRACT



Biological activity of GBR 830, an anti-OX40 inhibiting mAb, in adults with moderate-to-severe AD



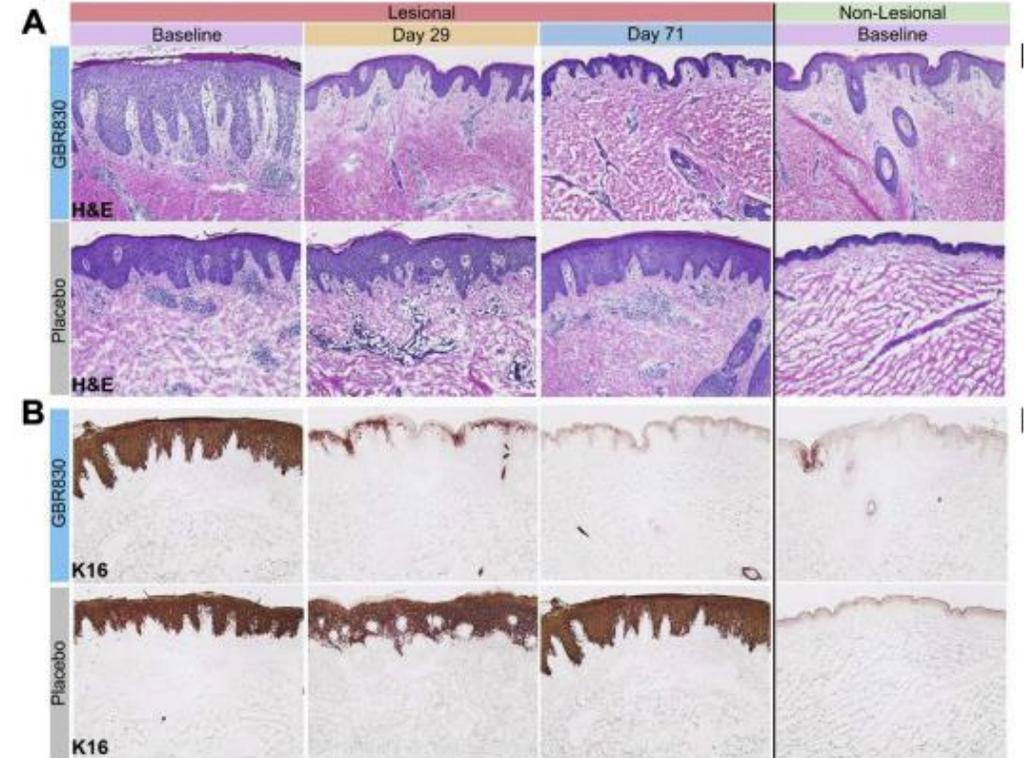
Study Overview (Phase IIa)

- Primary endpoints
 - Safety and Tolerability
 - Biomarker change in lesional skin
- Secondary endpoint: clinical severity scores

Key Results

- ✓ Treatment was safe and well tolerated
- ↓ Hyperplasia and proliferation
- ↓ Th1-, Th2-, and Th17/22-related genes
- ↑ Progressive improvements in clinical severity scores

AD, atopic dermatitis; APC, antigen presenting cell; mAb, monoclonal antibody; Th, T helper; Treg, T regulatory cell.

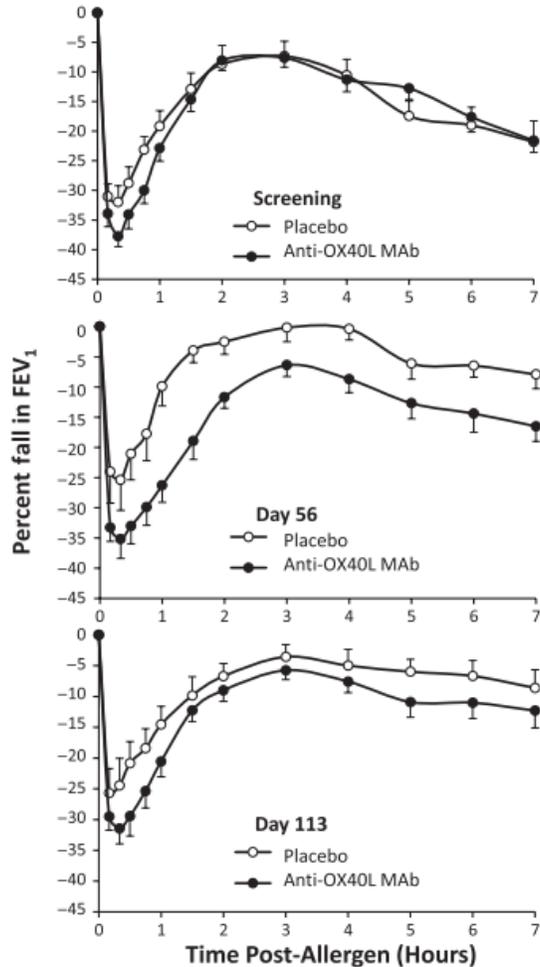




Blocage de la voie OX40-OX40L dans la **rhinite allergique**

Anti-OX40L Mab= Oxelumab

Pas d'amélioration des fonctions respiratoires



doi: 10.1111/cea.12235

Clinical & Experimental Allergy, 44, 29–37

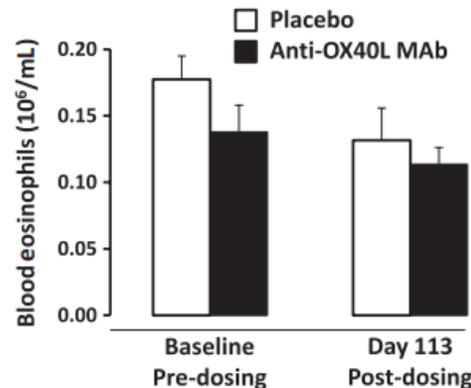
ORIGINAL ARTICLE Asthma and Rhinitis

© 2013 The Authors. Clinical & Experimental Allergy
Published by John Wiley & Sons Ltd

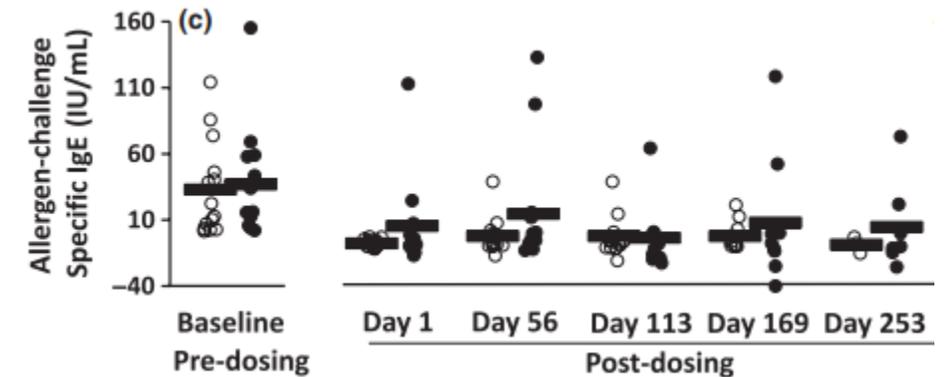
OX40L blockade and allergen-induced airway responses in subjects with mild asthma

G. M. Gauvreau¹, L.-P. Boulet², D. W. Cockcroft³, J. M. FitzGerald⁴, I. Mayers⁵, C. Carlsten⁴, M. Laviolette², K. J. Killian¹, B. E. Davis³, M. Larché¹, C. Kipling¹, B. Dua¹, S. Mosesova⁶, W. Putnam⁶, Y. Zheng⁶, H. Scheerens⁶, D. McClintock⁶, J. G. Matthews⁶ and P. M. O'Byrne¹

Pas de diminution du nombre d'éosinophiles dans le sang



Pas de diminution de la concentration d'IgE spécifiques

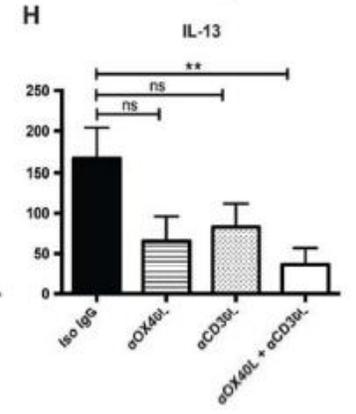
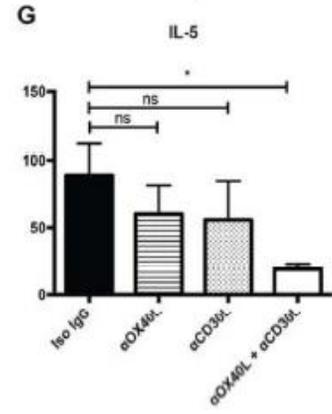
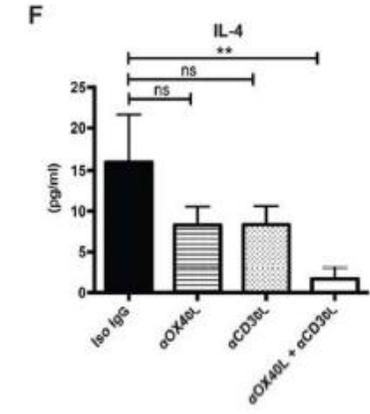
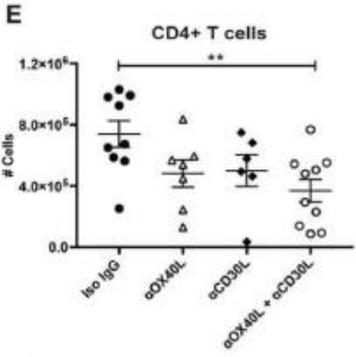
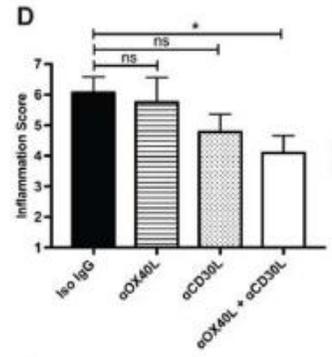
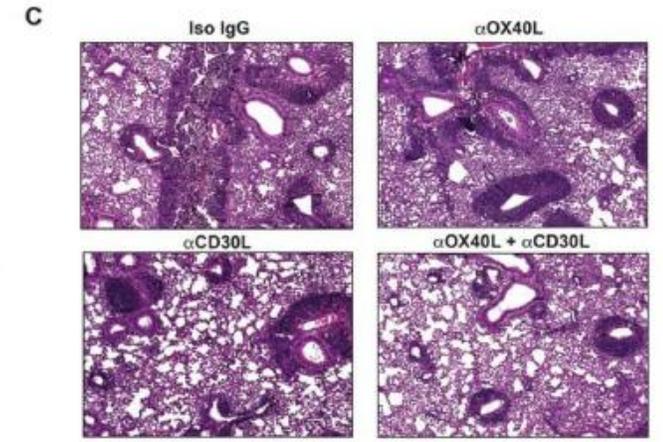
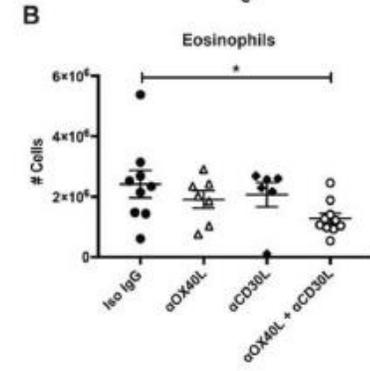
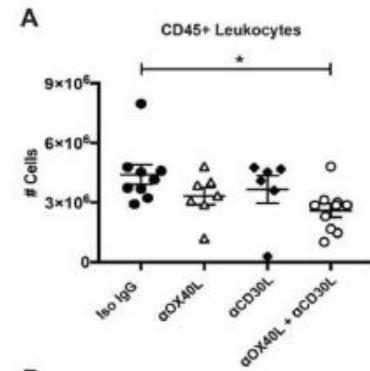
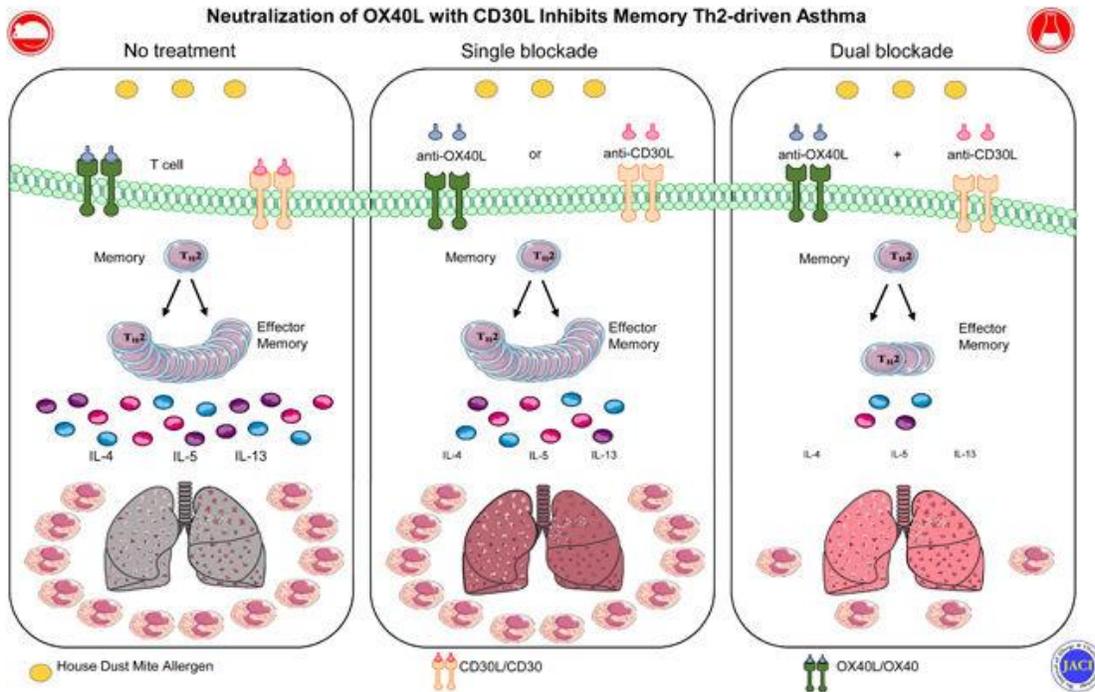




Blocage de la voie OX40-OX40L + CD30L dans la rhinite allergique

Combination Blockade of OX40L and CD30L Inhibits Allergen-driven Memory Th2 Reactivity and Lung Inflammation

Donald T. Gracias, PhD^{a,d}, Gurupreet S. Sethi, PhD^a, Amit K. Mehta, PhD^{a,e}, Haruka Miki, MD PhD^a, Rinkesh K. Gupta, PhD^a, Hideo Yagita, PhD^b, Michael Croft, PhD^{a,c}

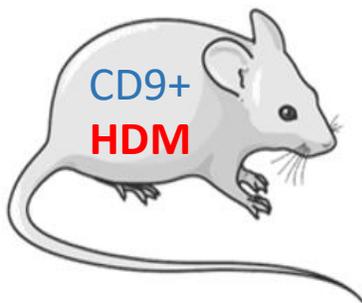
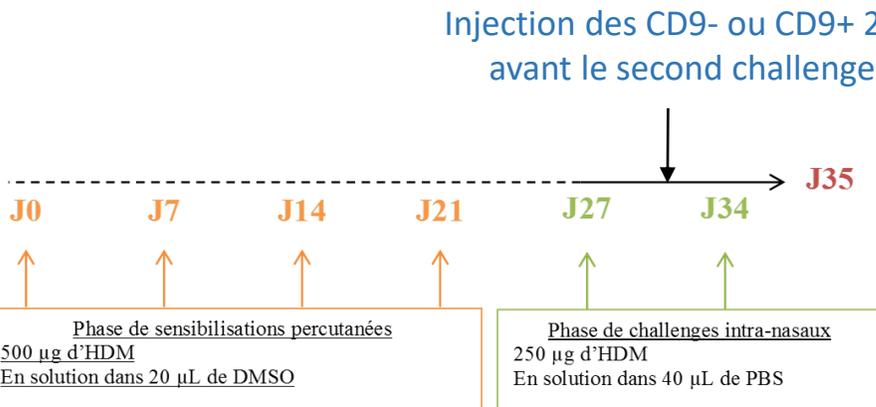


Stratégie d'augmentation de la réponse régulatrice

HDM = house dust mite = modèle de souris asthmatique

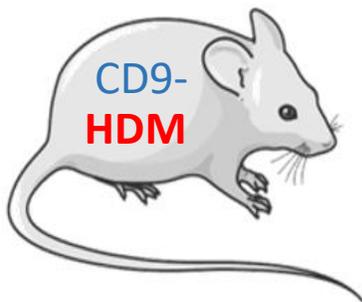


Souris femelles
Age : 6 semaines



Protection contre l'asthme

Diminution de l'hyper-réactivité bronchique
Moins de neutrophiles et d'éosinophiles
Moins d'IgE
Augmentation de l'IL-10 dans les lavages broncho-alvéolaires

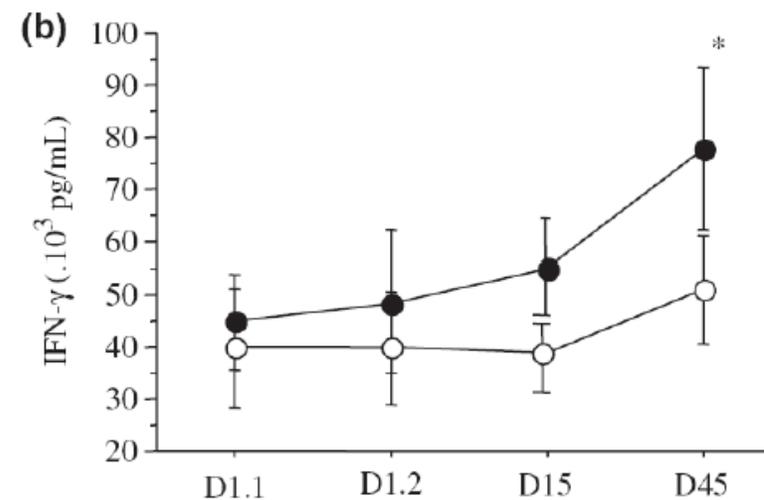
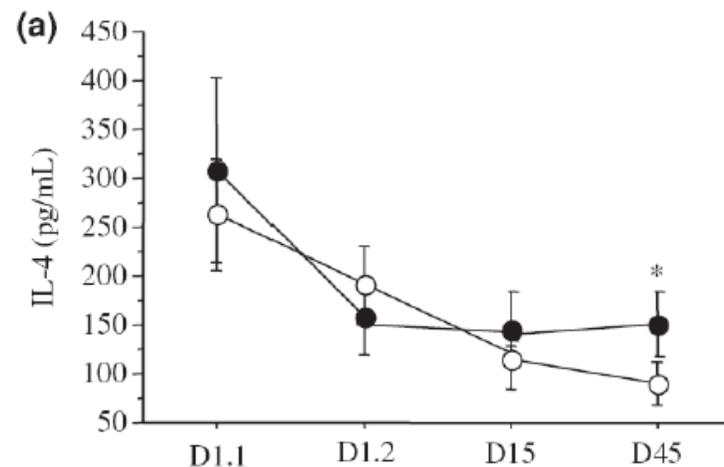


Pas de protection contre l'asthme

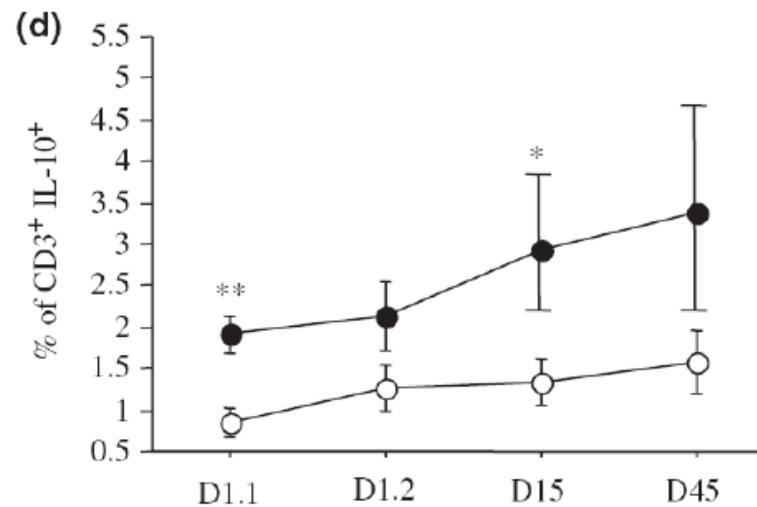
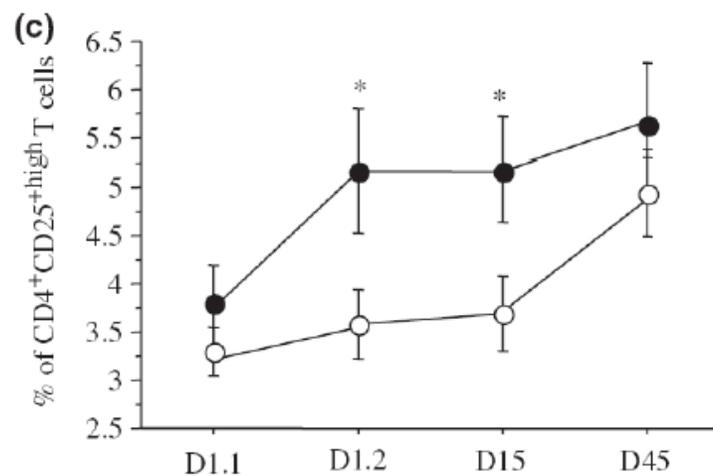
Immunothérapie = désensibilisation

Très efficace mais ne fonctionne que pour les cas d'asthme allergène spécifique et en fonction du stade de sévérité.

- Grades I-II Sévérité modérée
- Grades III-IV Sévère



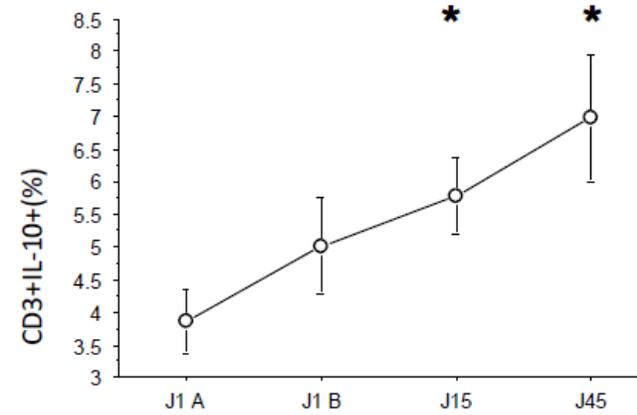
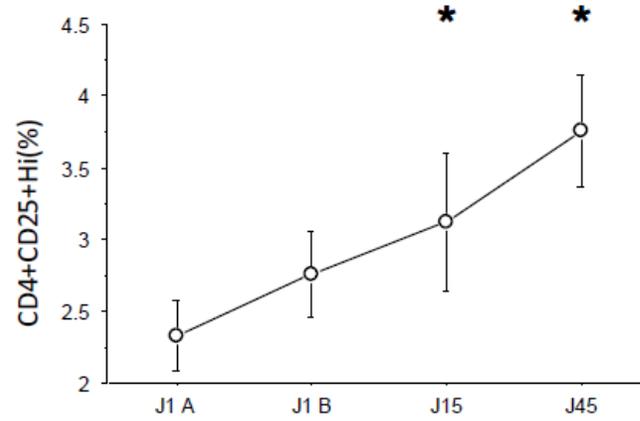
T régulateurs



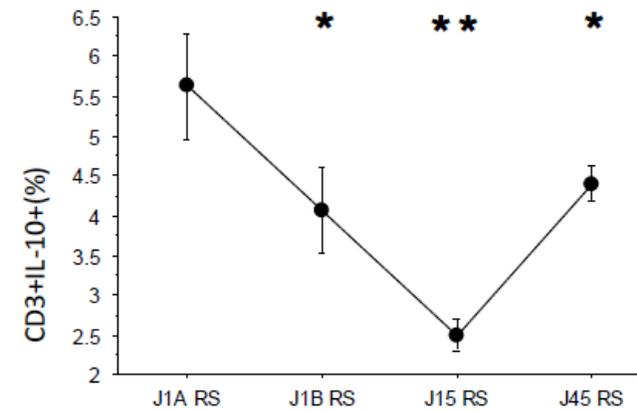
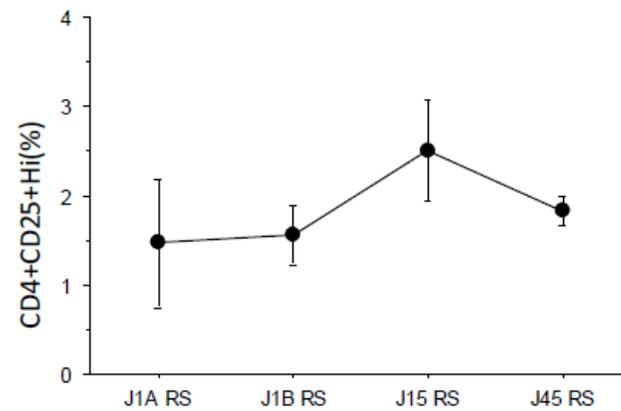
According to SIT adverse effects

Treg

No anaphylaxis during SIT



Anaphylaxis during SIT



20 patients allergiques au lait

5 patients
IFN- γ
Milk

5 patients
IFN- γ

5 patients
Milk

5 patients
x



← INTOLERANCE →

TOLERANCE

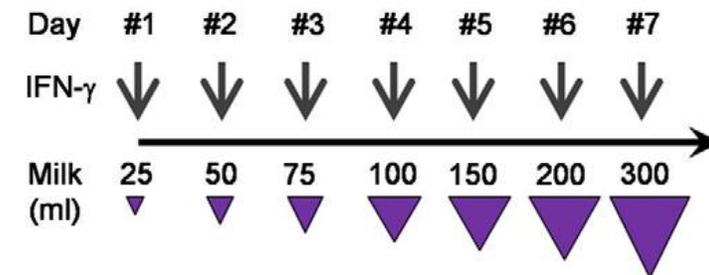
Pas de limitation de la quantité de lait que le patient pouvait ingérer jusqu'à 19 mois après le traitement.

Immunophénotypage des PBMC

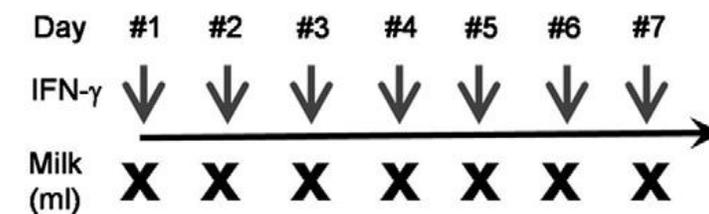


Augmentation des Breg IL-10+

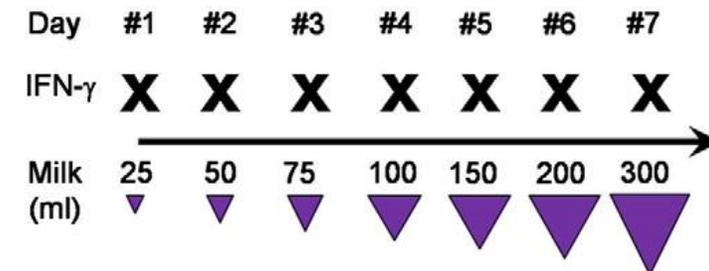
SOTI.



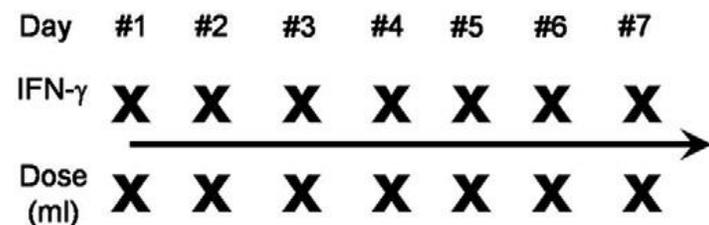
IFN Group



Ag Group



Untreated



Conclusion

Il est essentiel de connaître les acteurs de majeurs de la réponse immune adaptative impliqués dans l'allergie car ils sont la cible des nouvelles biothérapies.

Les anticorps monoclonaux bloquants des interleukines, de leurs récepteurs ou des IgE sont aujourd'hui des thérapies de choix pour traiter les symptômes de l'allergie.

Il est nécessaire de caractériser les profils des patients allergiques pour l'efficacité de ces biothérapies.

L'immunothérapie est le seul traitement curatif de l'allergie et permet l'augmentation de la réponse immune régulatrice = TOLERANCE

Vers une médecine des 5 P : Préventive, prédictive, personnalisée, participative, des preuves.

superumab

génialumab

