

Physiopathologie de l'immunothérapie spécifique d'allergène

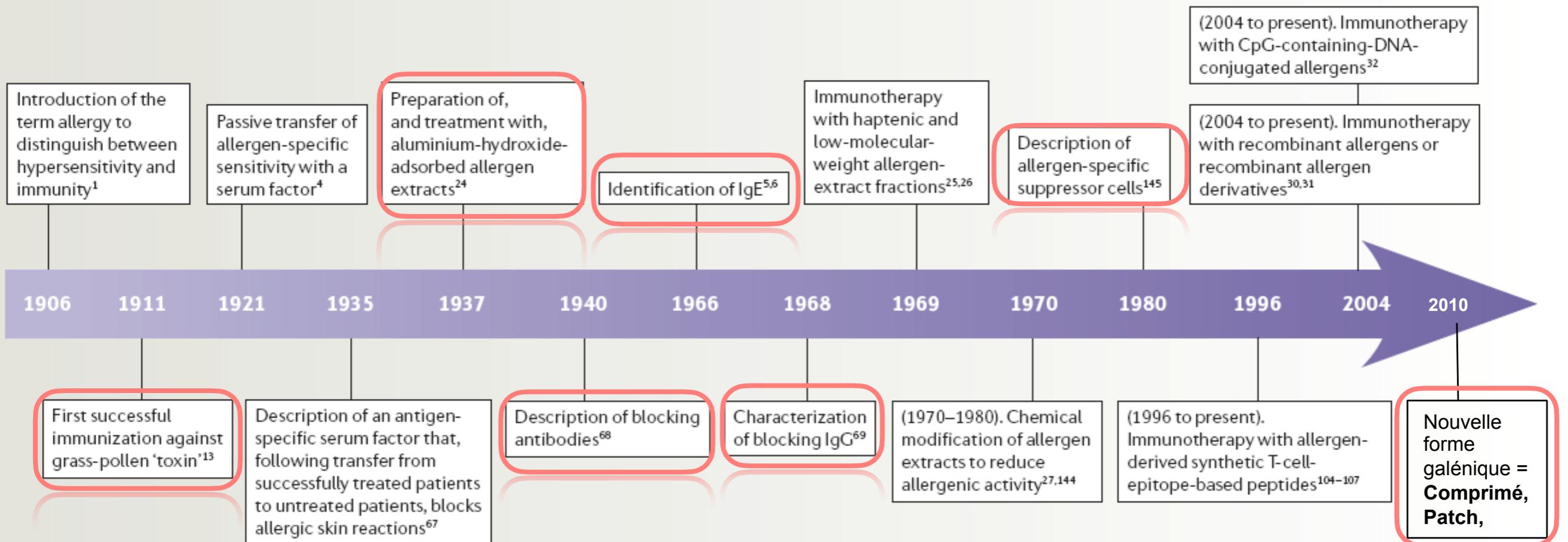
Luc COLAS
 Allergologie - Immunologie clinique
 MCU-PH en immunologie

Immunothérapie spécifique d'allergène (ITA)

Généralités et historique

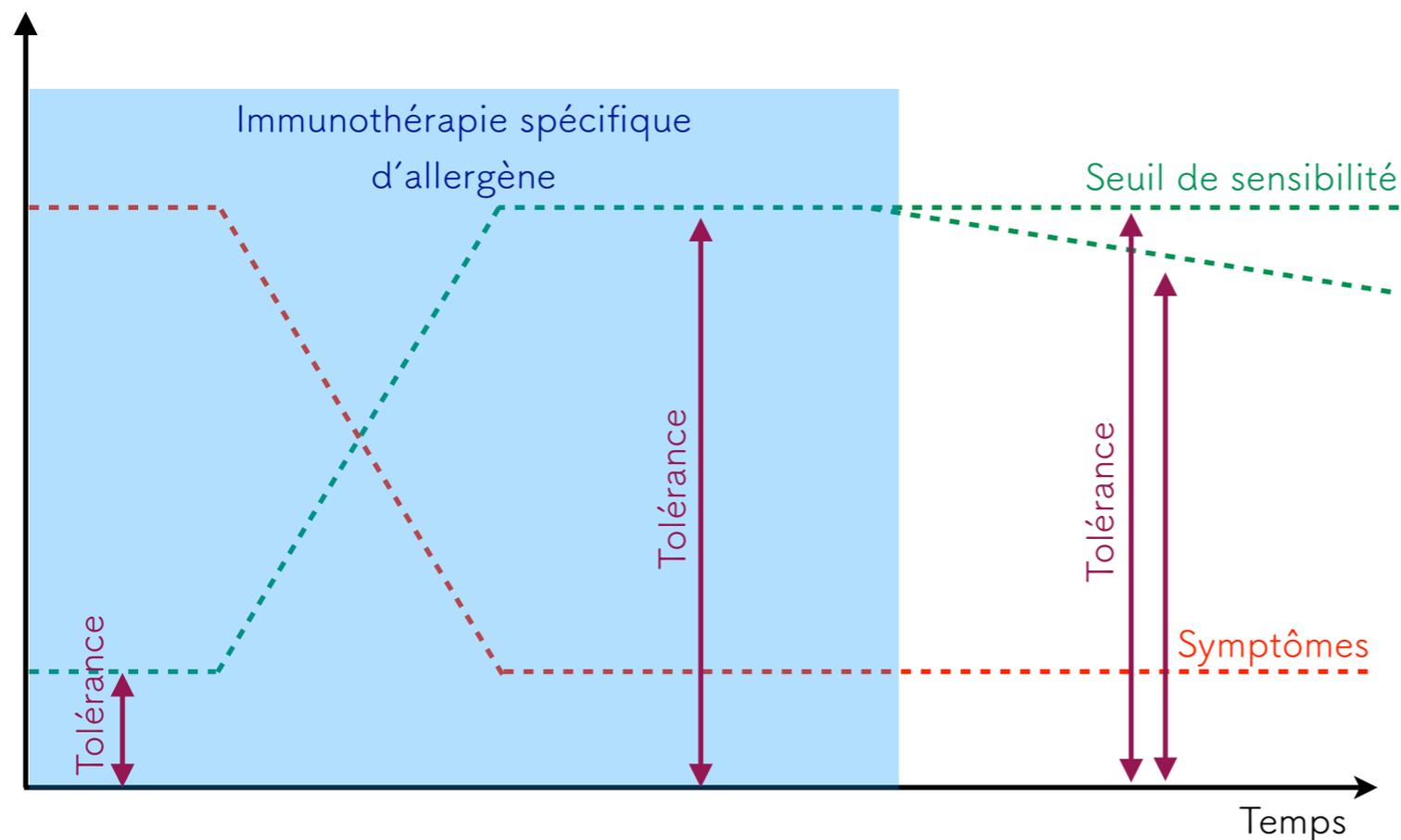
Rapide historique

Timeline | Steps in the development of allergen-specific immunotherapy



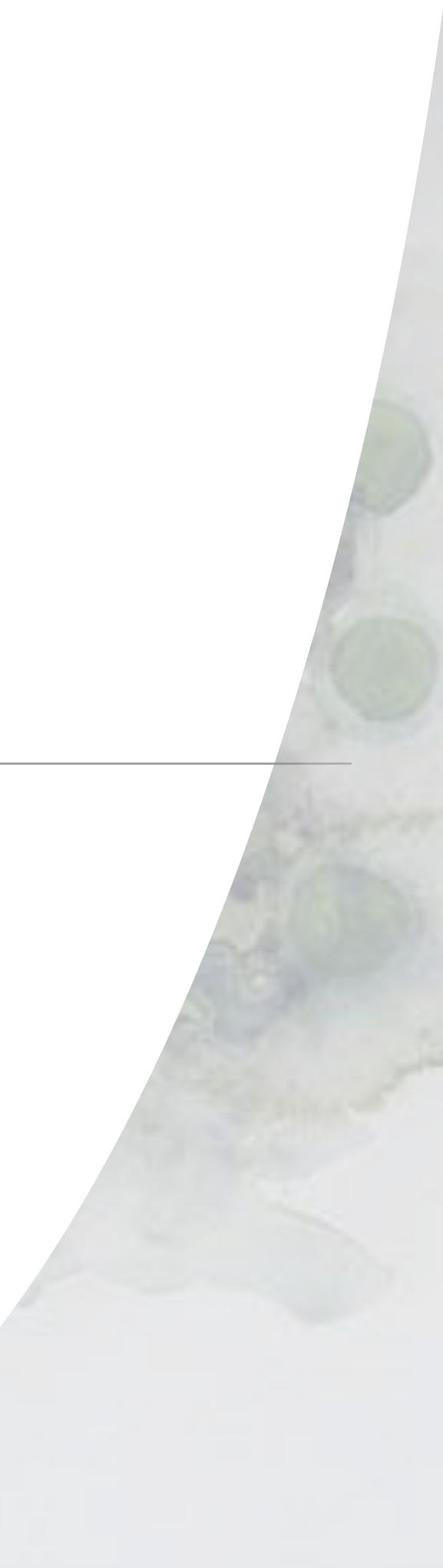
Principe de l'ITA

- Administration de l'allergène à dose croissante
- Objectif : réduire ou supprimer les symptômes liés à **une pathologie IgE médiée**
- Seul traitement à l'heure actuelle qui a une **indication « curative »**.

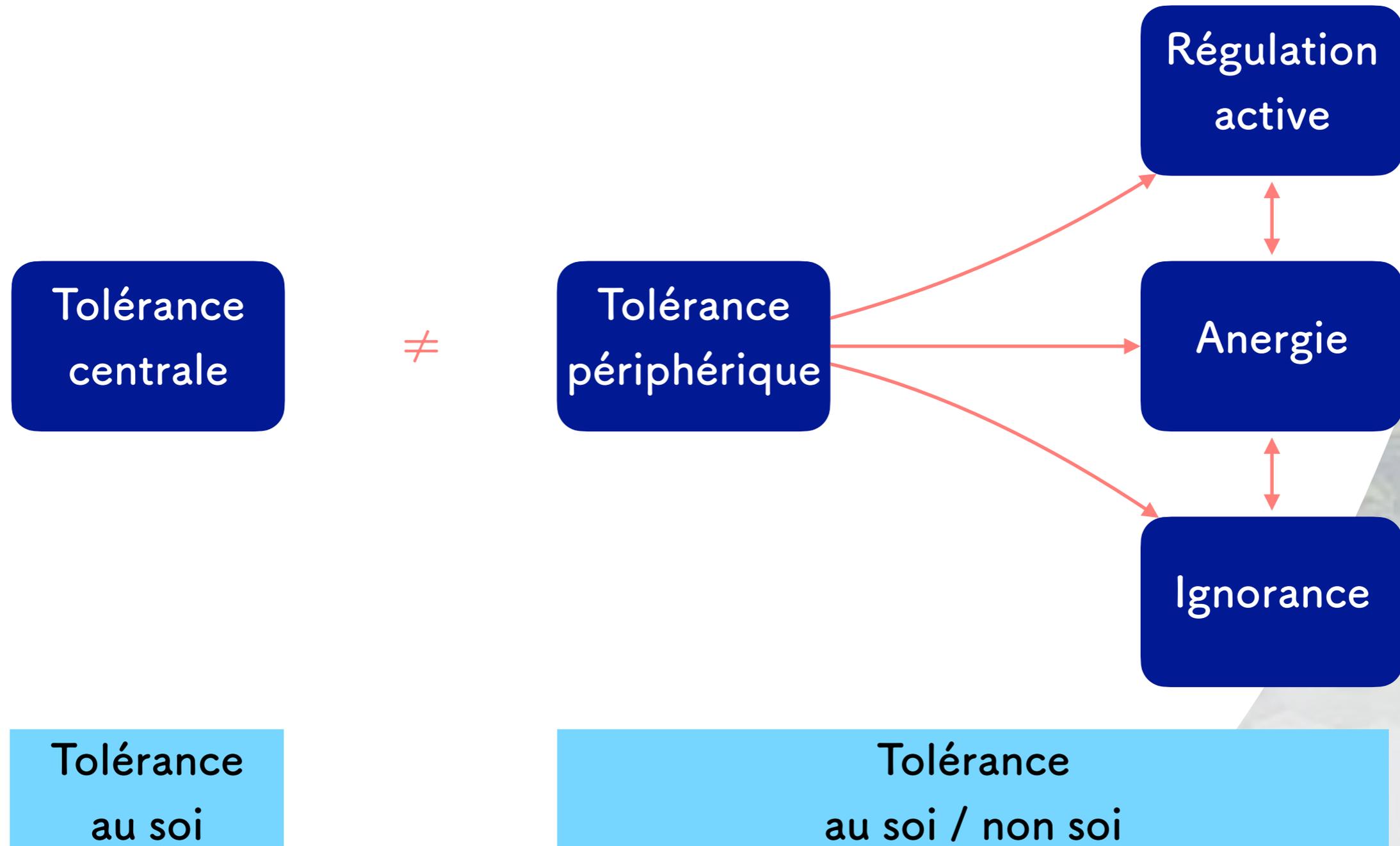


**RETABLIR UNE TOLERANCE
A L'ALLERGENE
≠
DESENSIBILISATION**
(sidération des systèmes
effecteurs)

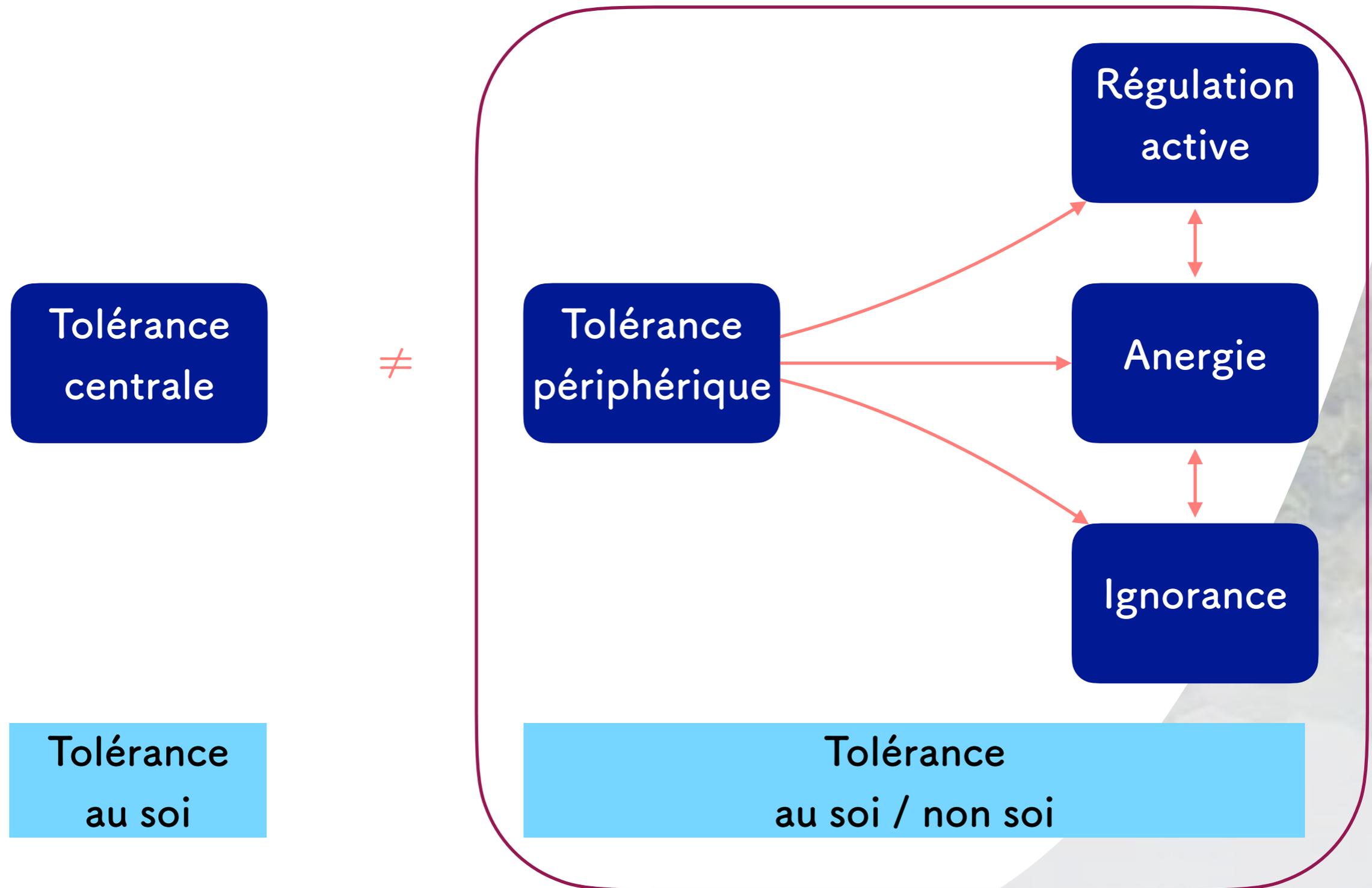
Physiopathologie de l'ITA



Rappels brefs sur les mécanismes de tolérance périphérique



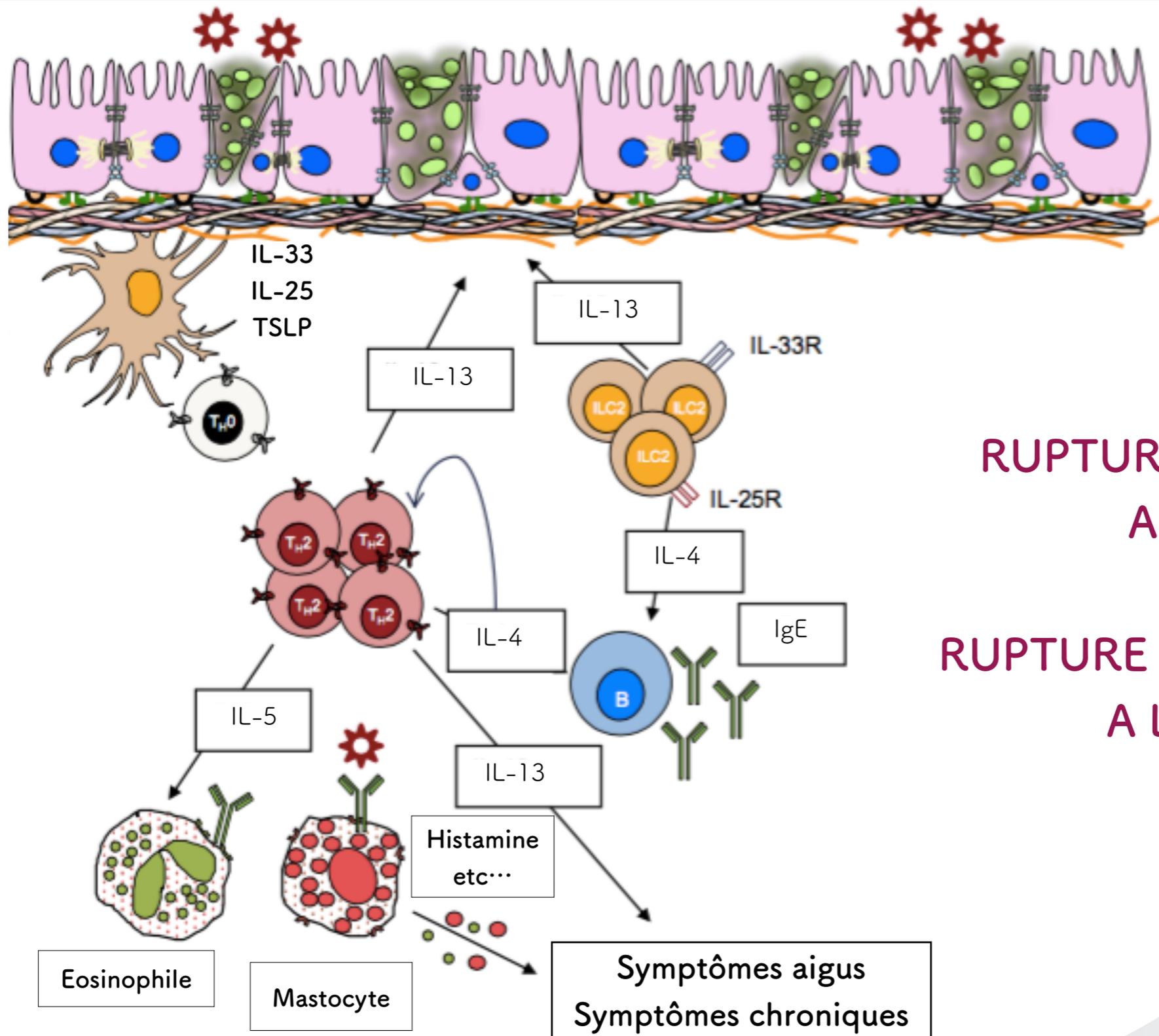
Rappels brefs sur les mécanismes de tolérance périphérique



Quel(s) peuvent-être selon vous les mécanismes de tolérance périphérique mobilisés par l'ITA ?

Physiopathologie de la réaction allergique IgE médiée

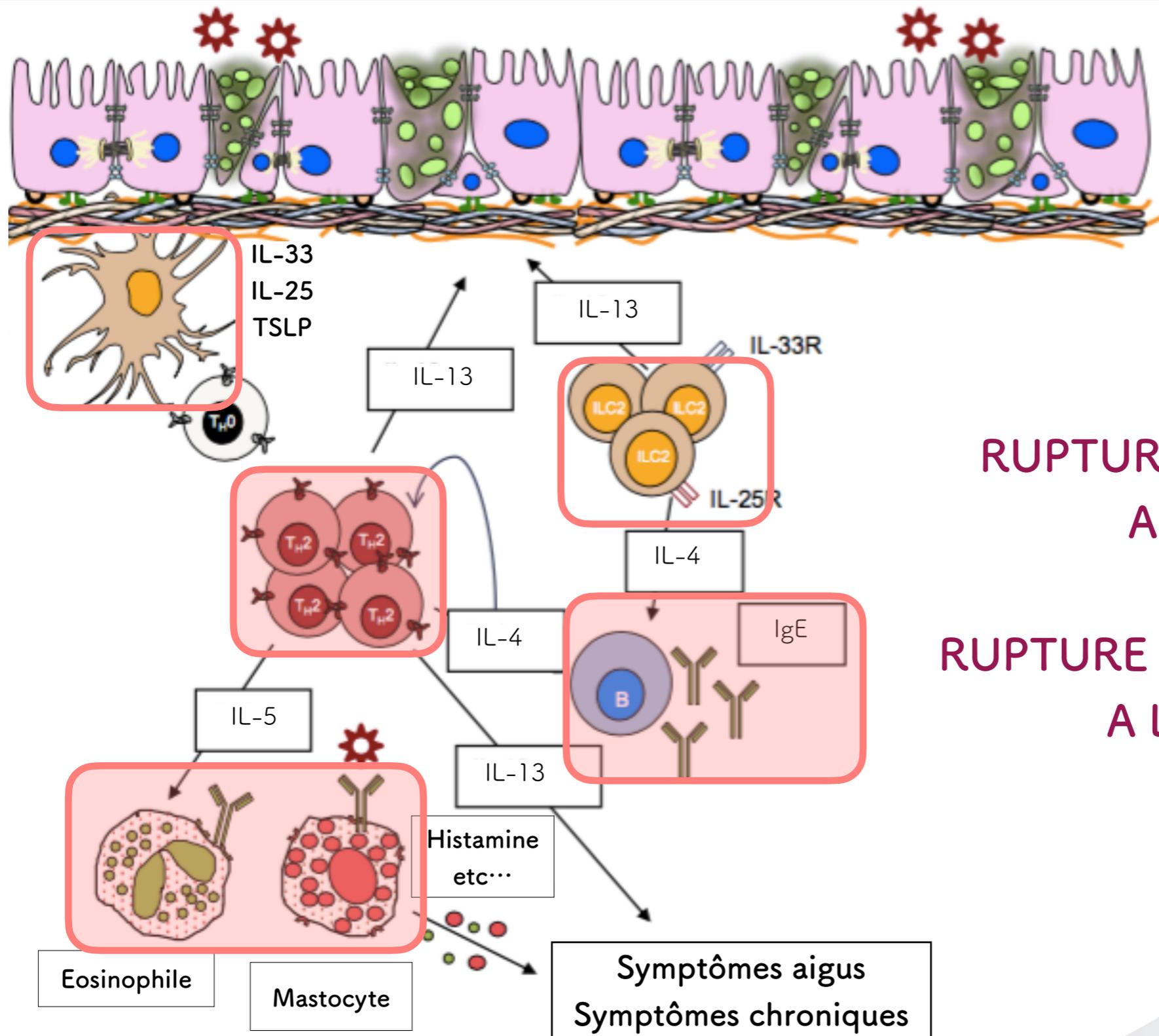
Phase de réaction à l'allergène



RUPTURE DE LA TOLERANCE
A L'ALLERGENE
=
RUPTURE DES MECANISMES LIES
A LA TOLERANCE

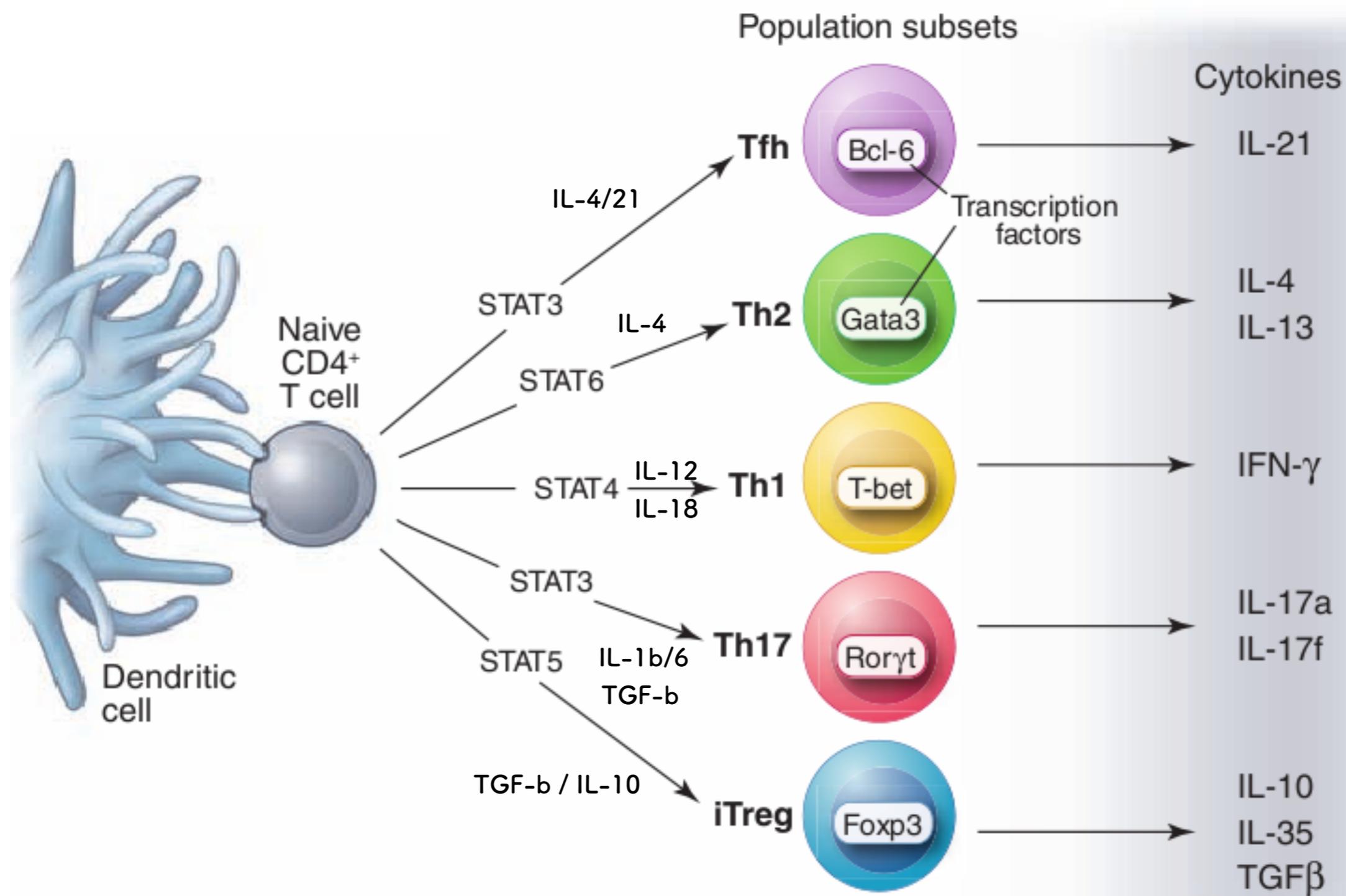
Physiopathologie de la réaction allergique IgE médiée

Phase de réaction à l'allergène

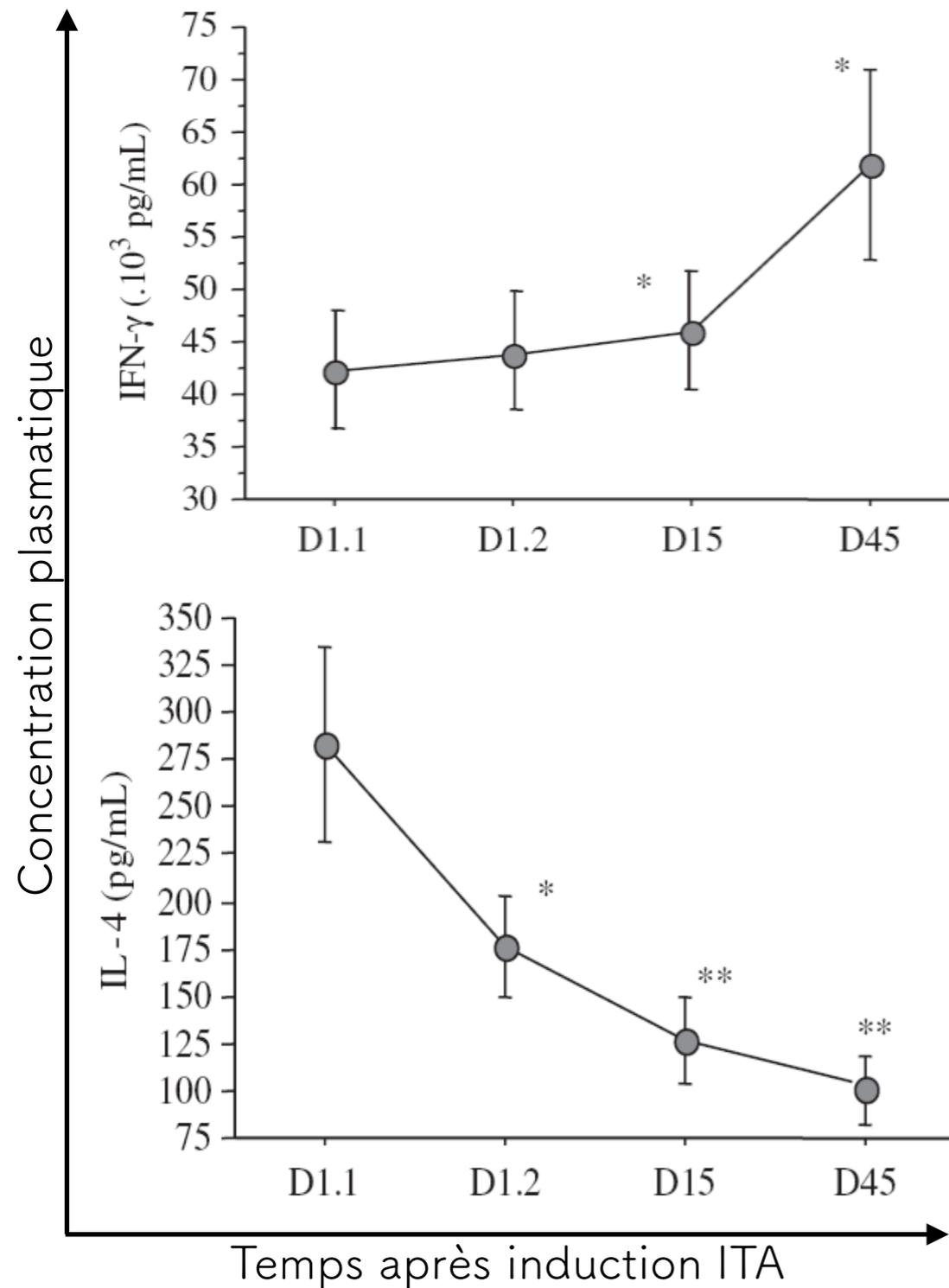


RUPTURE DE LA TOLERANCE
A L'ALLERGENE
=
RUPTURE DES MECANISMES LIES
A LA TOLERANCE

Polarisation du système immunitaire



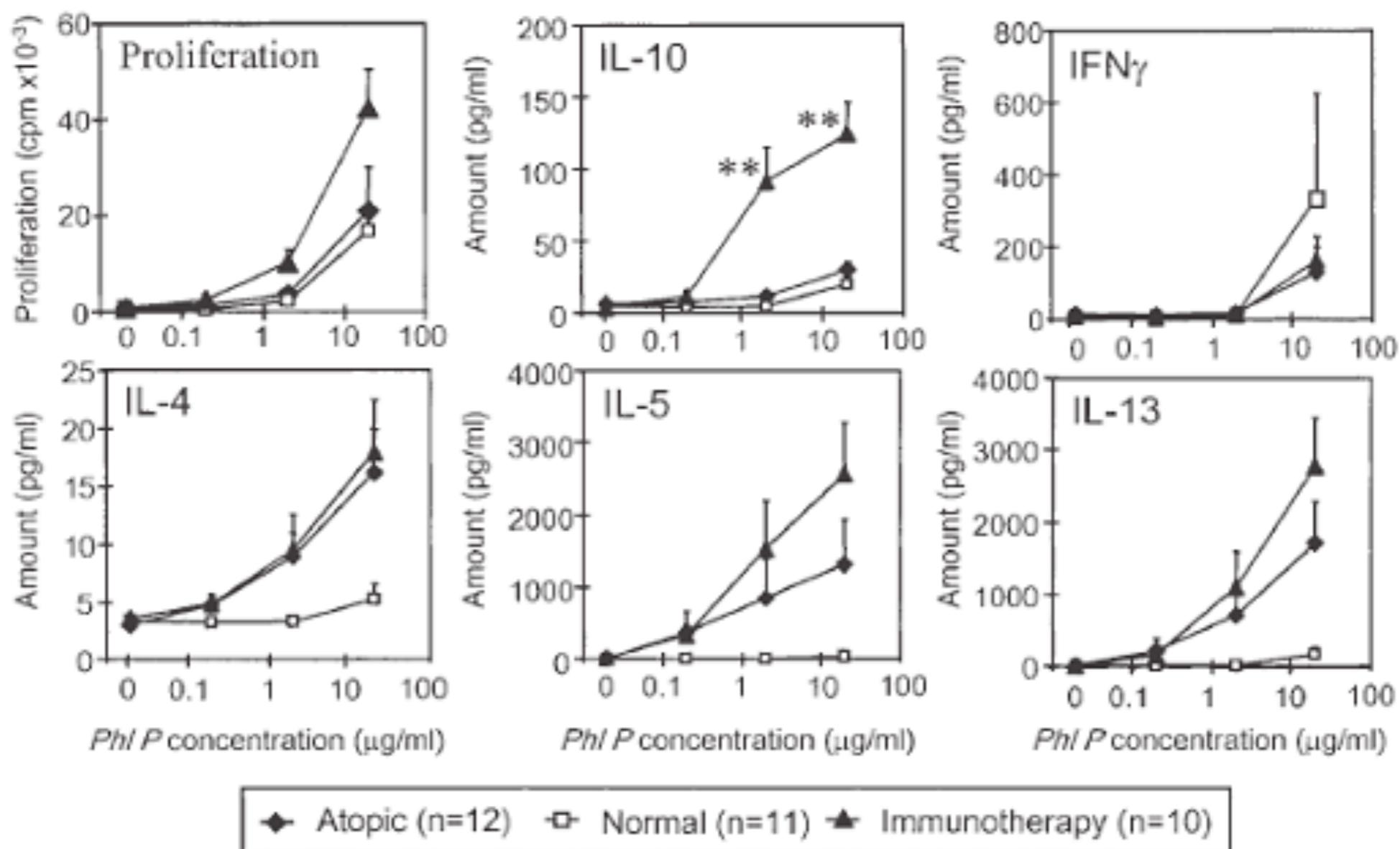
Switch Th2 vers Th1 dans lors de l'ITA



- On observe un changement précoce de polarisation de la réponse à l'allergène lors de l'ITA

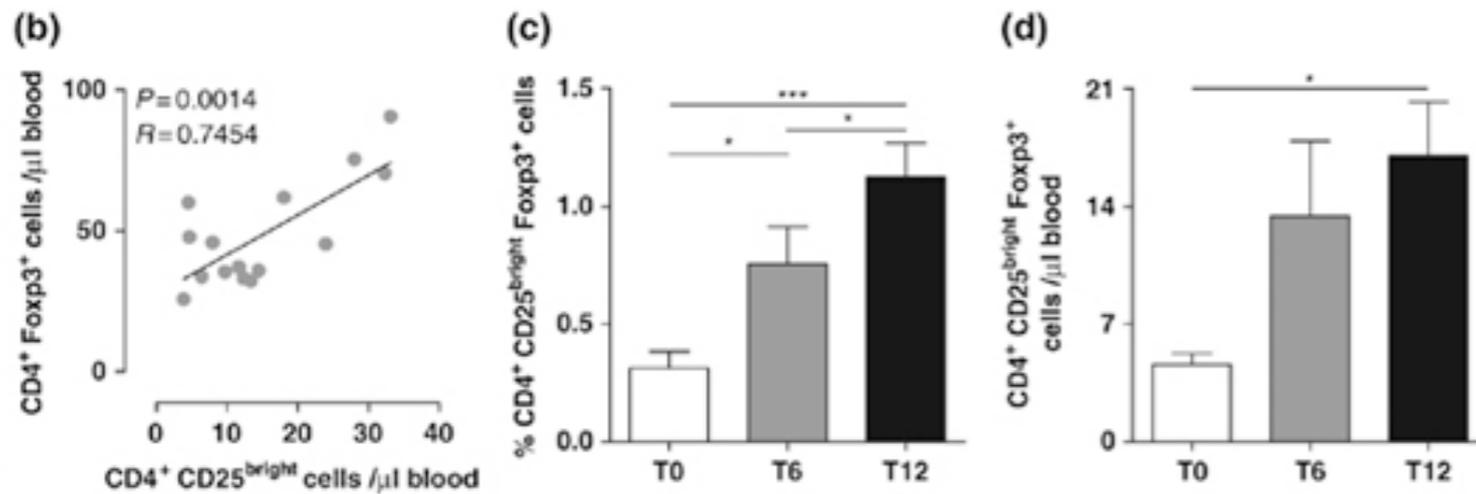
Switch Th2 => Th1

Majoration la réponse régulatrice



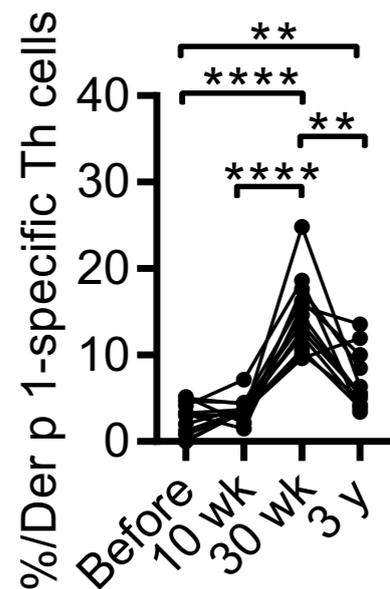
- **Augmentation importante de l'IL-10** et persistance Th2 sous ITA
- Réponse volontiers Th1 chez le sujet non atopique

Majoration la réponse T régulatrice

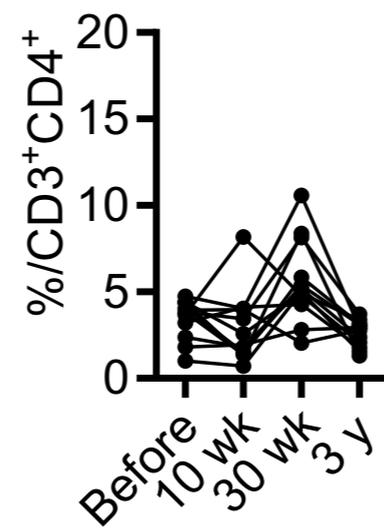


- Augmentation de la fréquence et du nombre des T régulateurs sous ITA
- T régulateurs induits spécifiques de l'allergène
- Corrélation avec la symptomatologie clinique

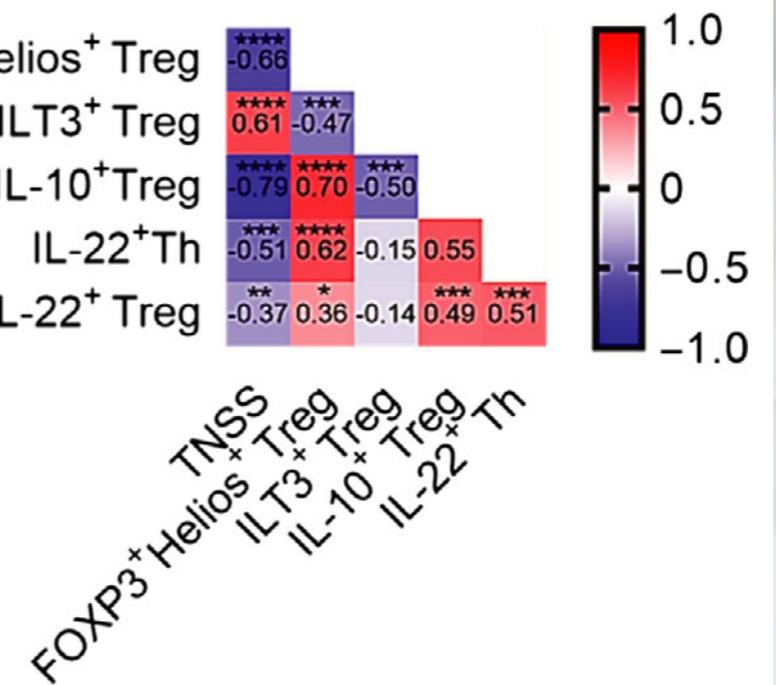
Der p 1-specific FOXP3⁺Helios⁺ Treg



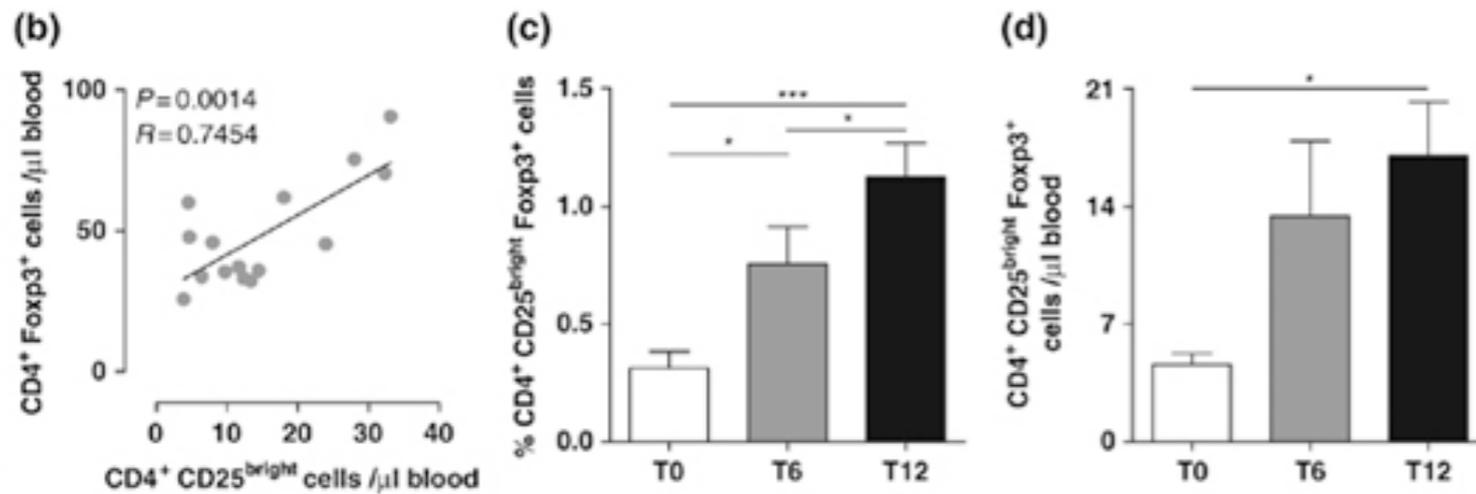
Nonspecific FOXP3⁺Helios⁺ Treg



FOXP3⁺Helios⁺ Treg
 ILT3⁺ Treg
 IL-10⁺ Treg
 IL-22⁺ Th
 IL-10⁺IL-22⁺ Treg

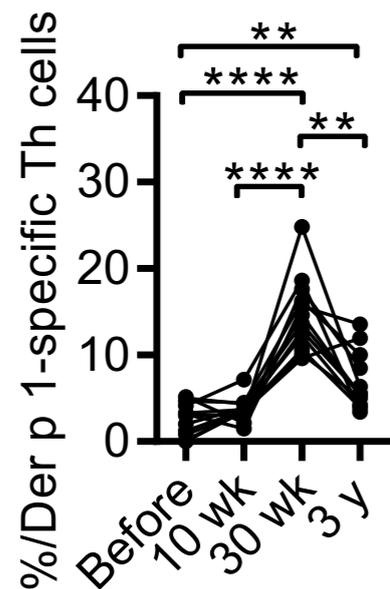


Majoration la réponse T régulatrice

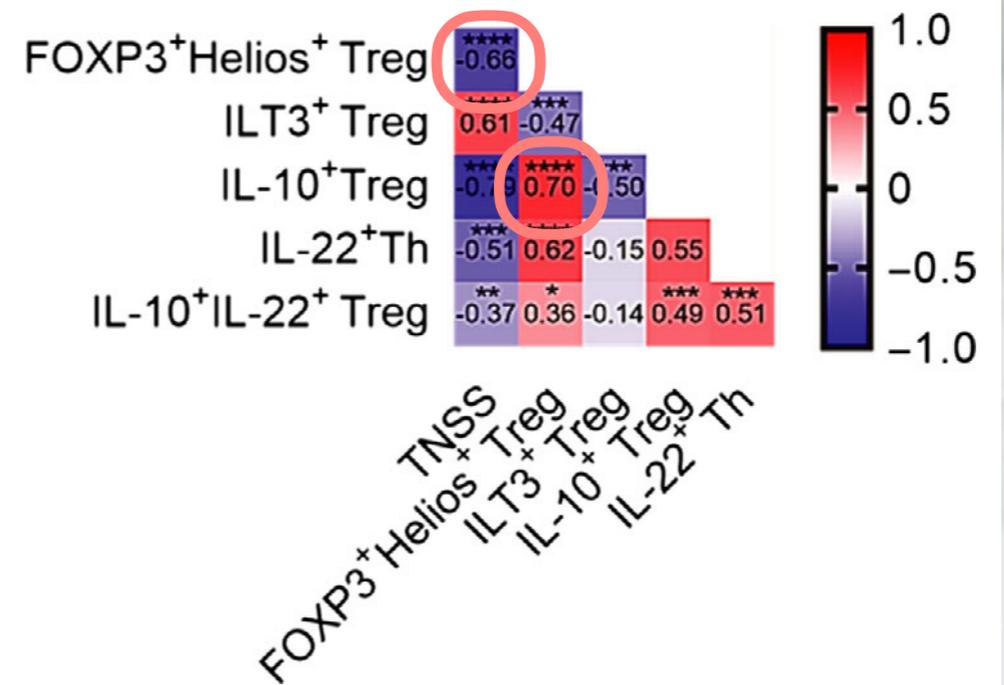
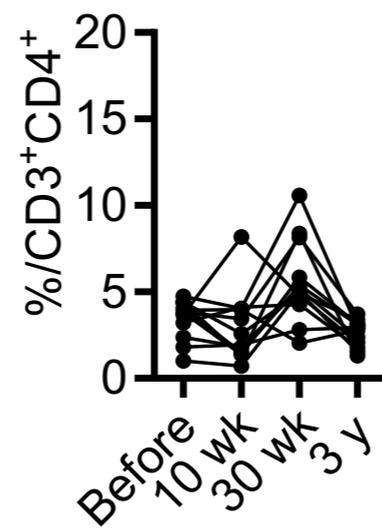


- Augmentation de la fréquence et du nombre des T régulateurs sous ITA
- T régulateurs induits spécifiques de l'allergène
- Corrélation avec la symptomatologie clinique

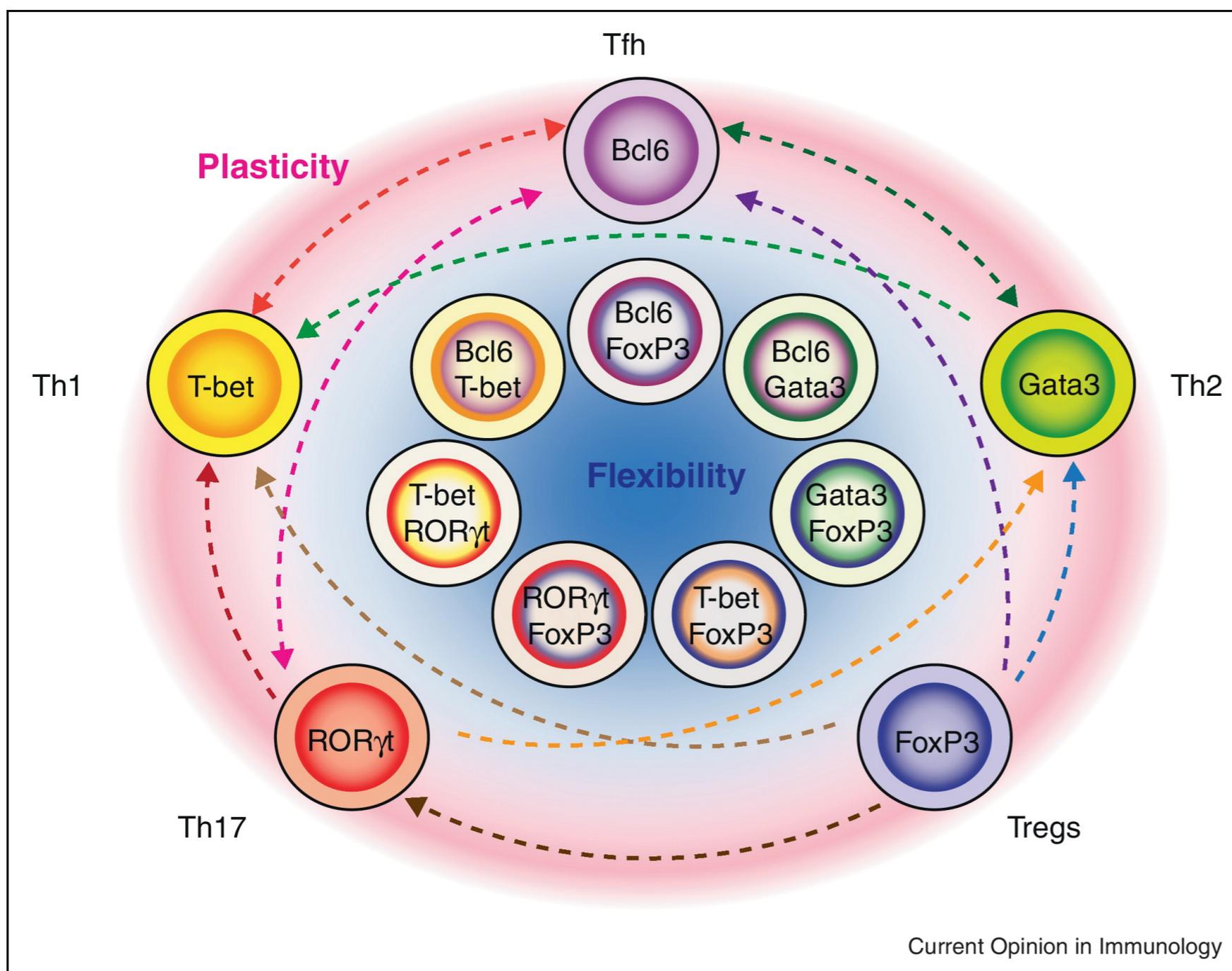
Der p 1-specific
FOXP3⁺Helios⁺ Treg



Nonspecific
FOXP3⁺Helios⁺ Treg



Polarisation et plasticité du système immunitaire

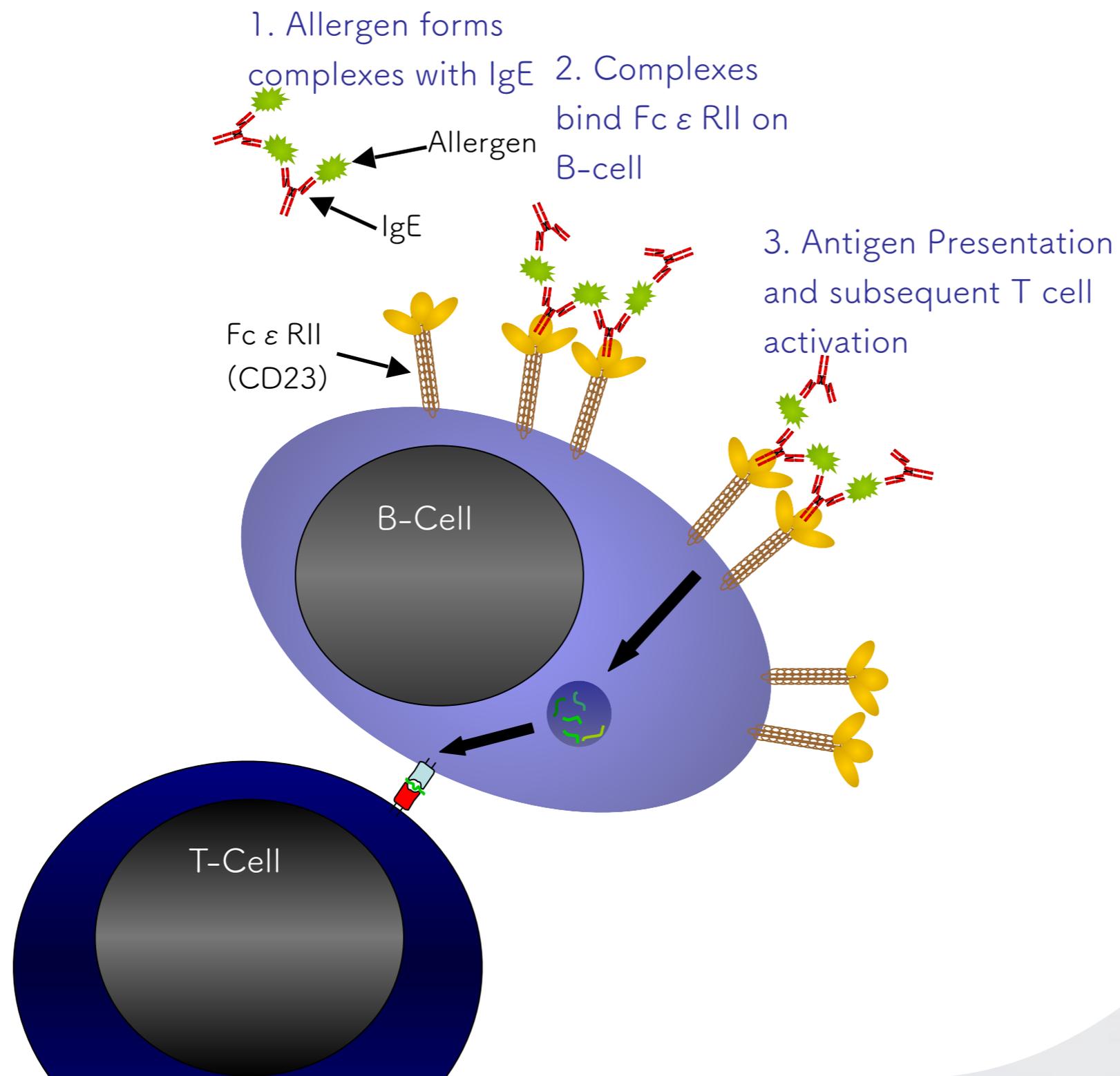


- Il existe une **plasticité de la polarisation immunitaire** (données in vitro +++)
- Chaque polarisation peut exprimer **plusieurs gène maître** et **des profils cytokiniques** classiquement antagonistes (données in vitro +++).

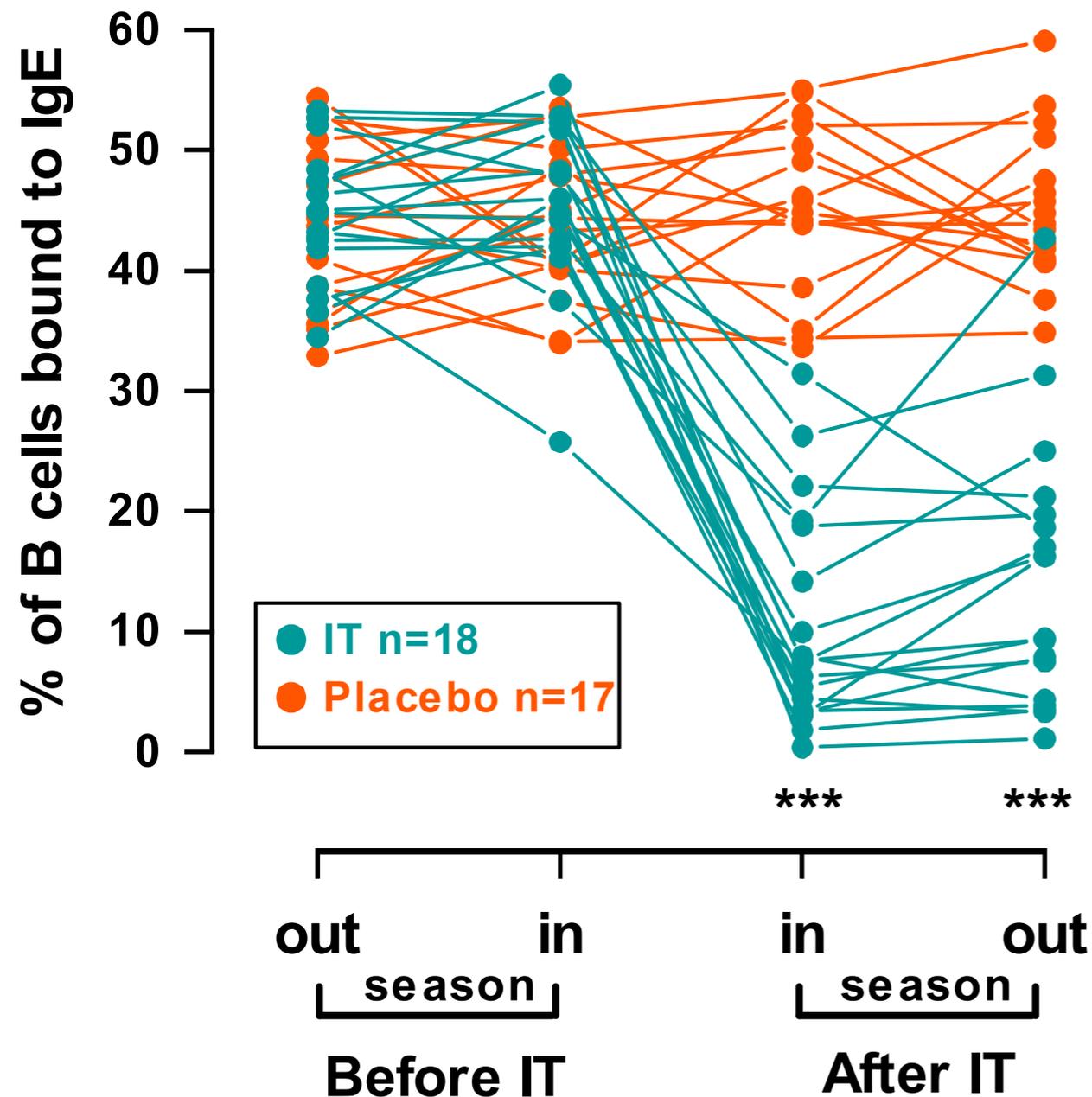
Tfh > Th17 > Th1 = Th2

Quid dans l'ITA ?

Présentation allergénique facilitée (FAP)



Facteurs bloquant, IgG et ITA

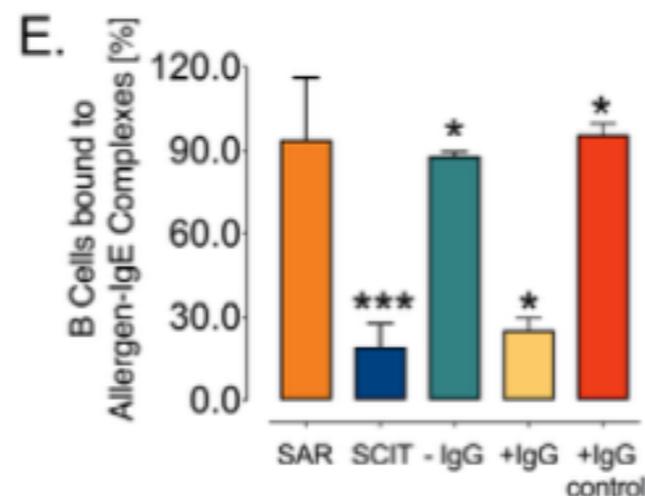
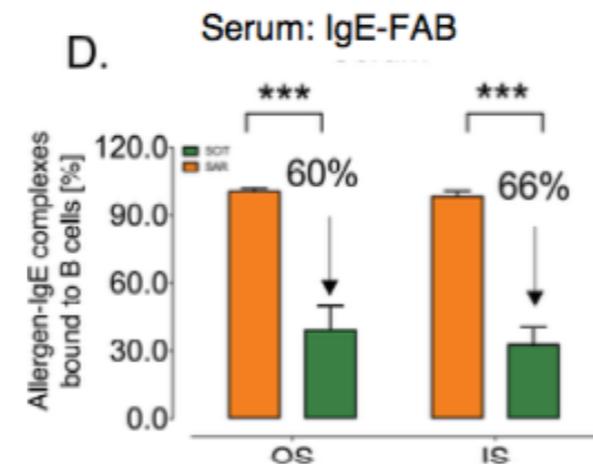
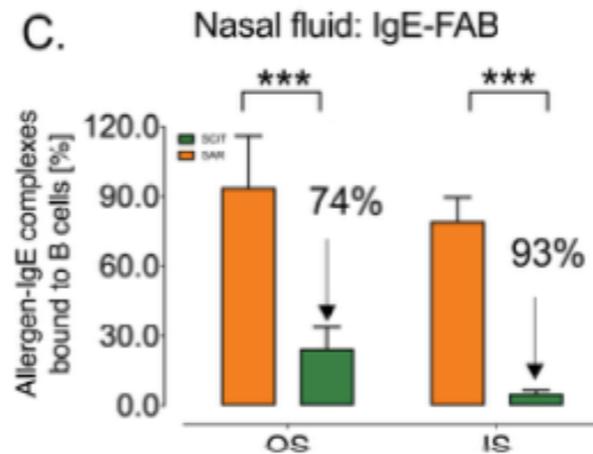
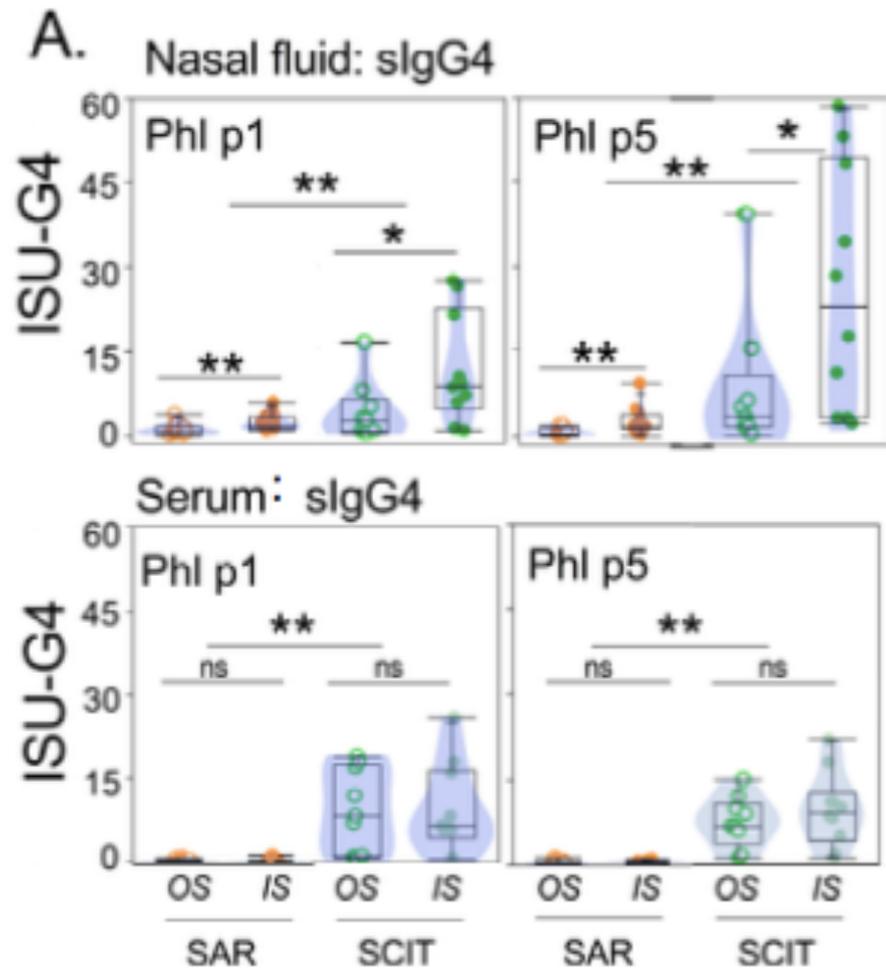


- Existence d'un facteur bloquant la liaison des IgE aux lymphocytes B
- Corrélation entre l'activité bloquante humorale et la réponse à l'ITA

Inhibition fonctionnelle des IgE

Quid des autres polarisation ?

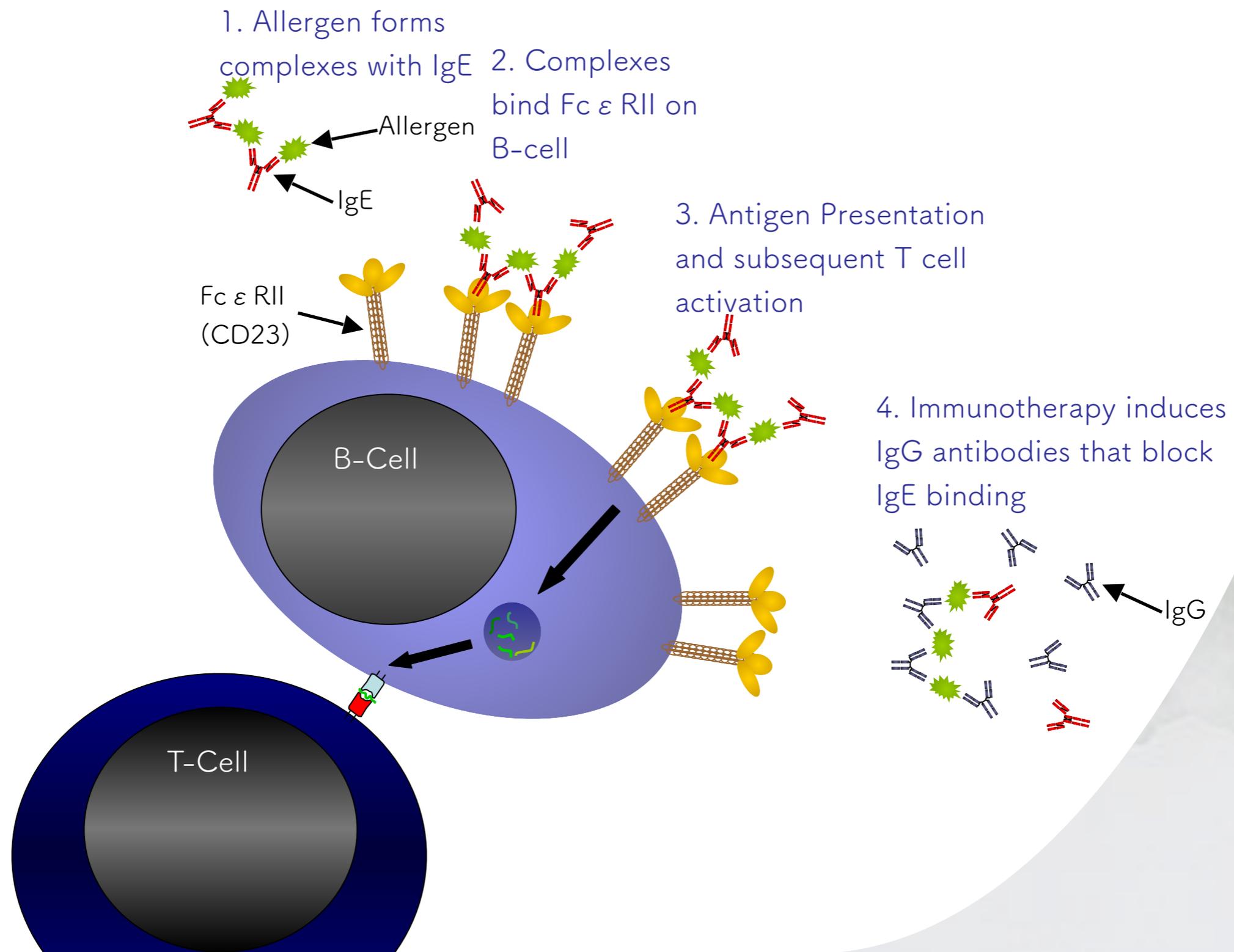
Facteurs bloquant, IgG et ITA



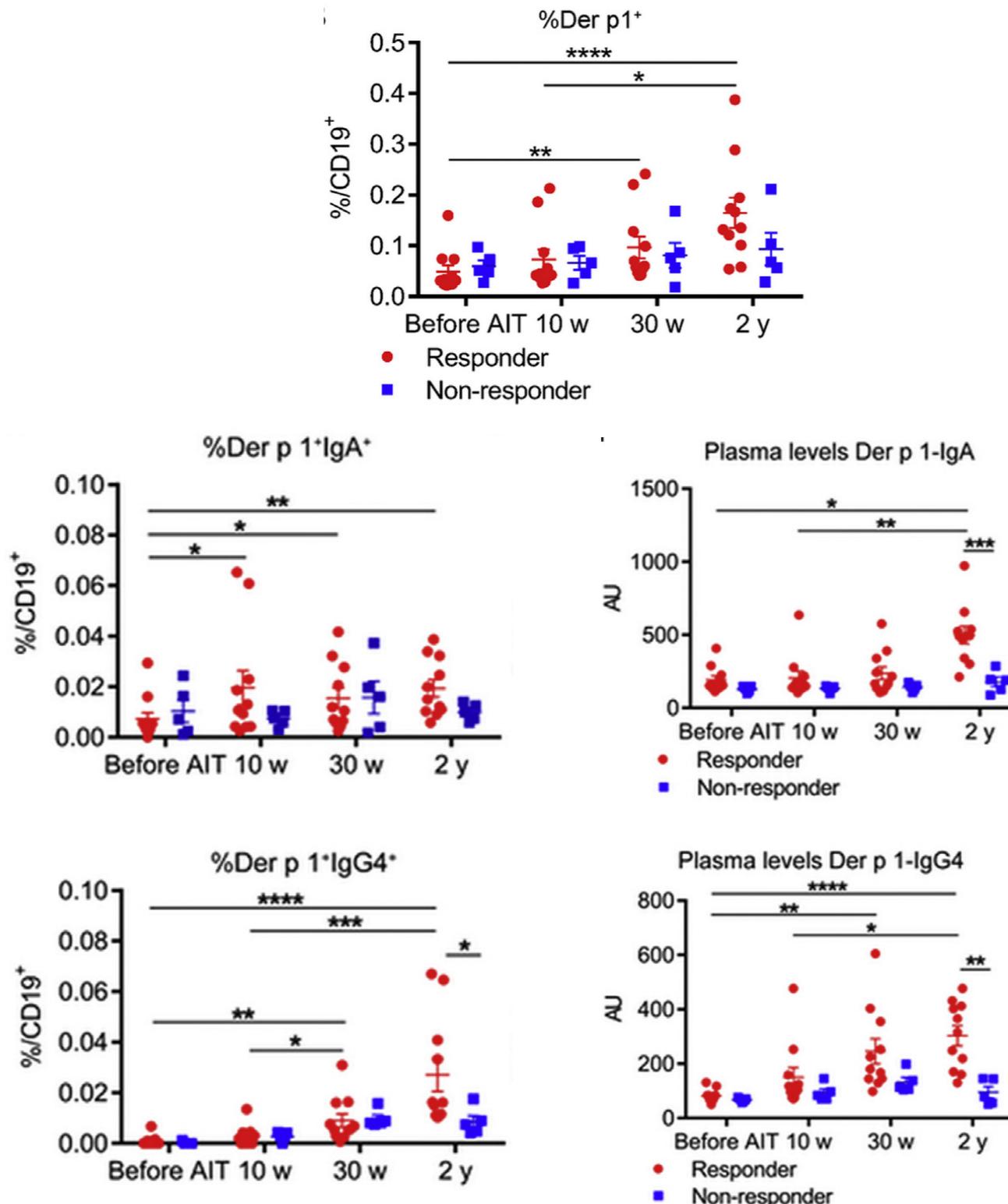
- L'activité humorale inhibitrice est en partie due aux IgG et notamment les IgG4

Switch IgE => IgG4

Présentation allergénique facilitée (FAP)



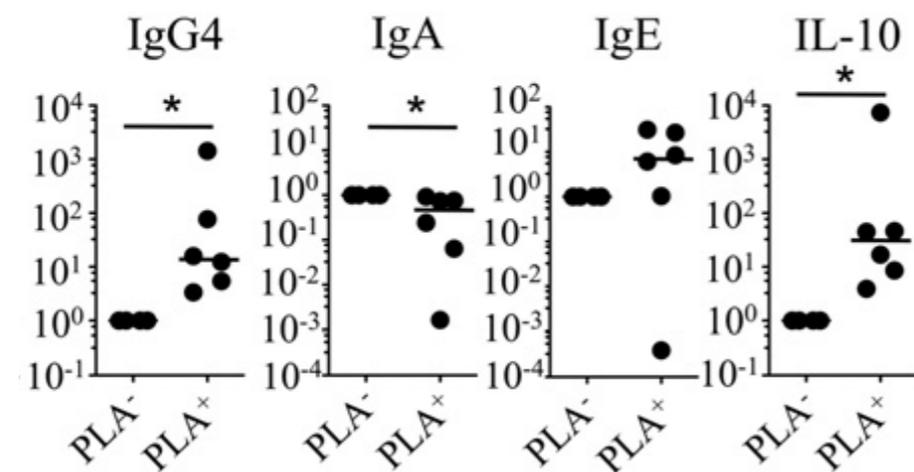
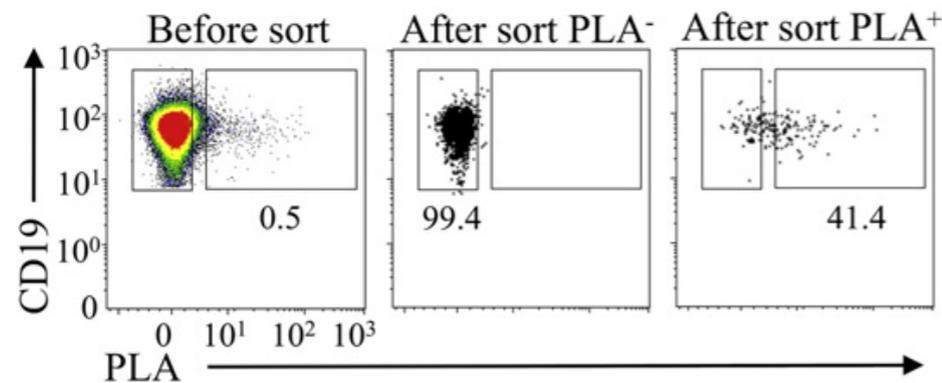
Lymphocytes B et ITA



- Lors de l'ITA, on observe une augmentation des **LyB spécifiques de l'allergènes**
- Ces LyB sont volontiers des **plasmocytes sécréteurs d'IgA et d'IgG4**
- Evolution parallèle de la concentration plasmatique d'IgA et IgG4 spécifiques de l'allergène.

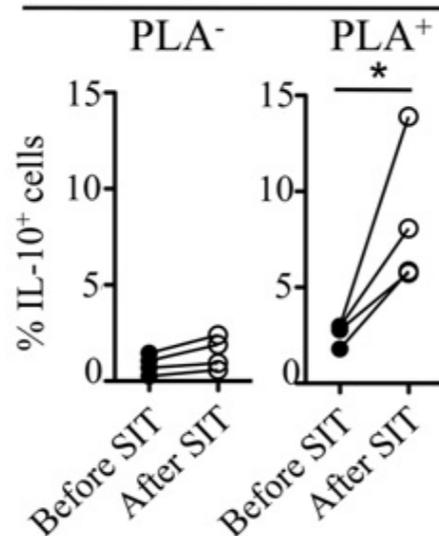
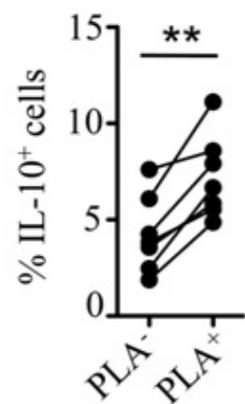
Réorientation de la réponse humorale spécifique de l'allergène

Lymphocytes B régulateurs et ITA



Beekeepers

Allergic patients

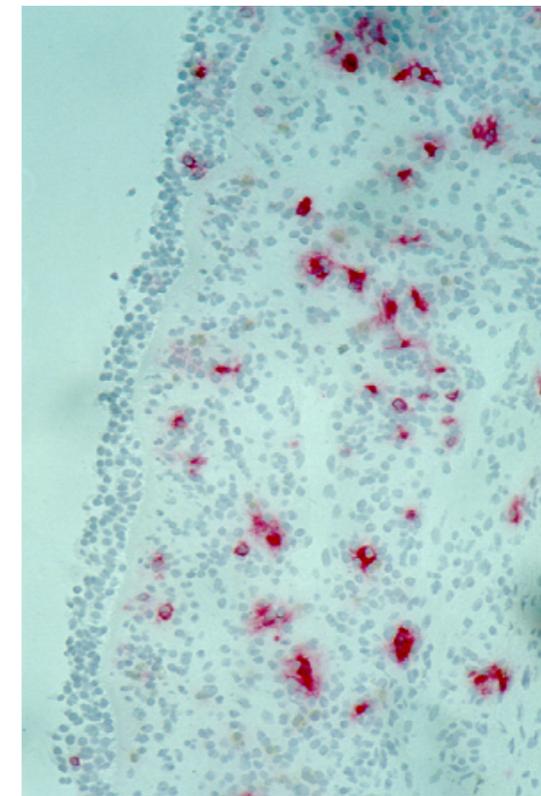
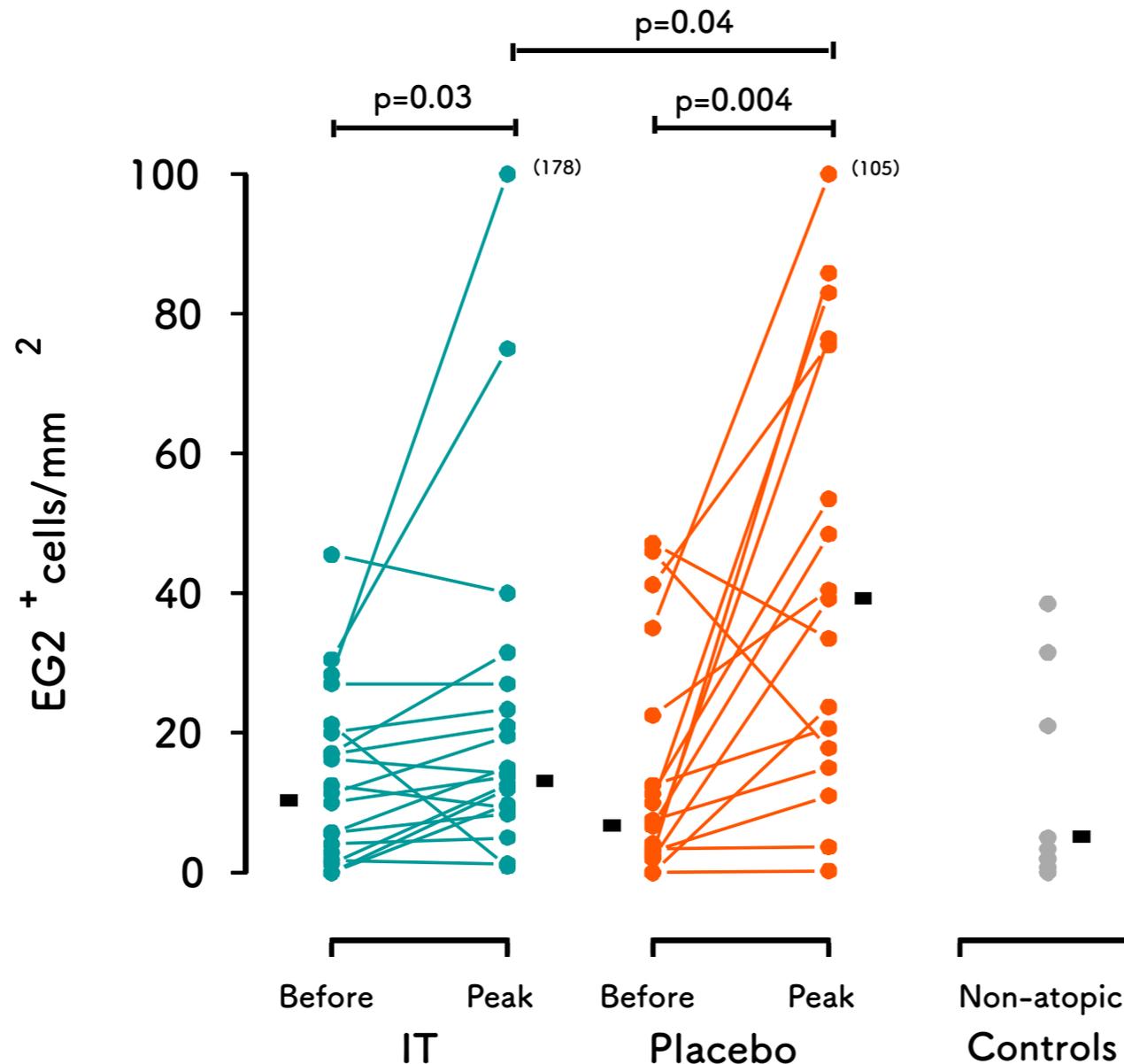


- Augmentation de **LyB régulateurs** chez les patients sous ITA.
- Ces LyB seraient des **sécréteurs d'IL-10 et d'IgG4**.
- Existence d'une réponse **IgA spécifique à l'allergène** également qui semble associée à la tolérance à l'allergène.

L'ITA ré-orienterait la réponse B spécifique à l'allergène vers une réponse régulatrice associée à la sécrétion d'IL-10 et Ig4.

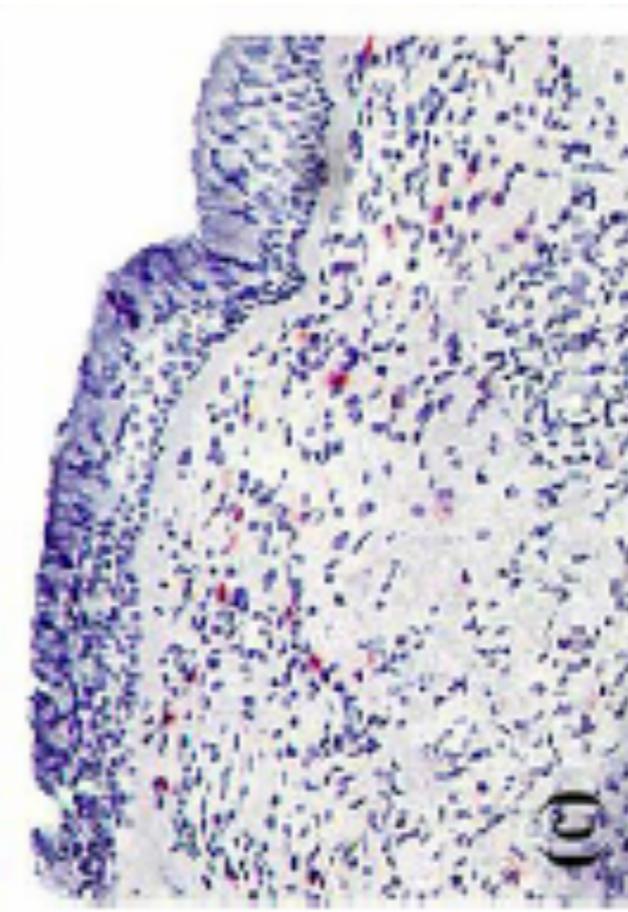
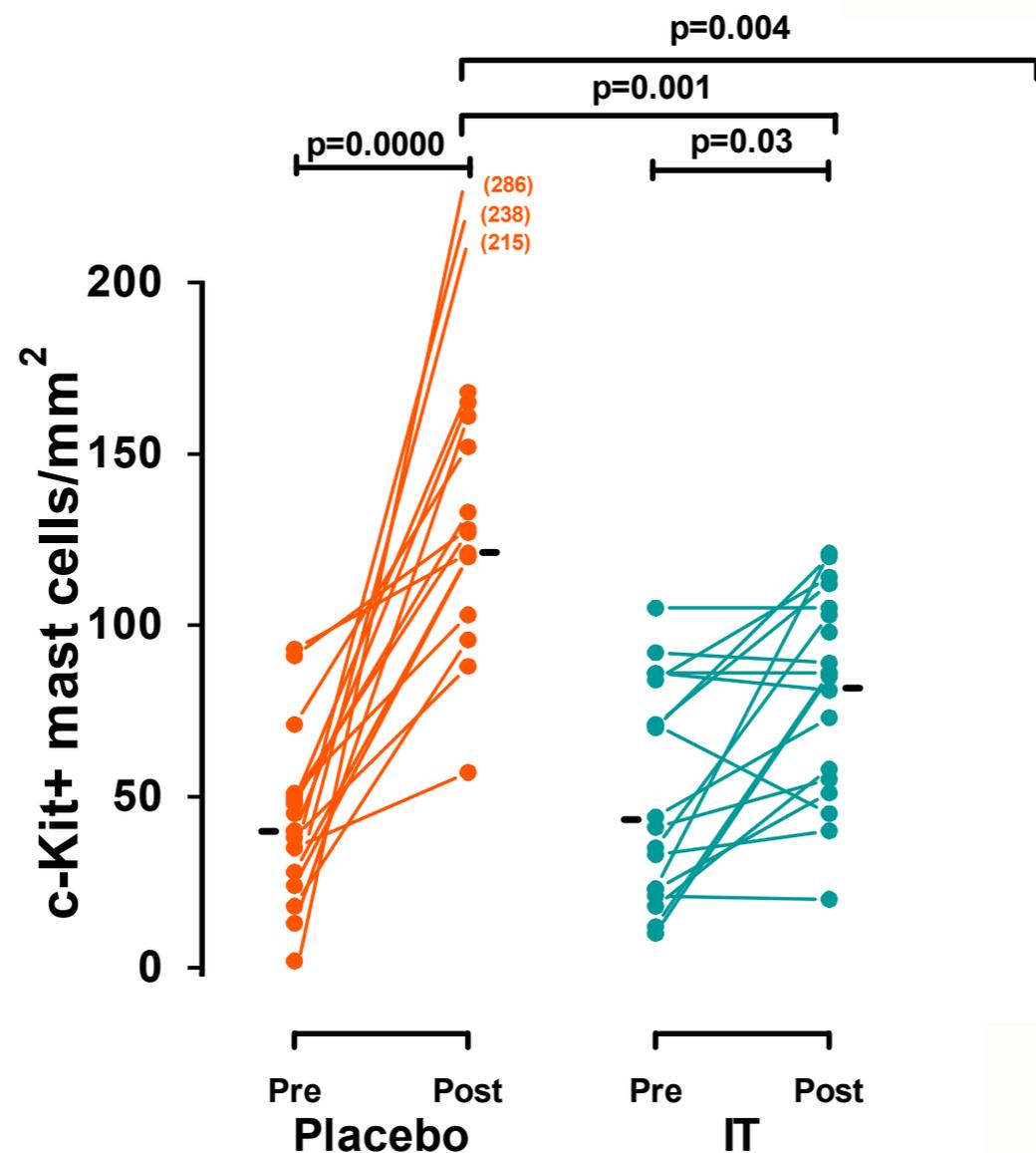
Cette réponse apparaît comme semblable à celle observée chez les sujet spontanément tolérant à l'allergène

ITA et éosinophiles



Contrôle du homing inflammatoire des éosinophiles après ITA

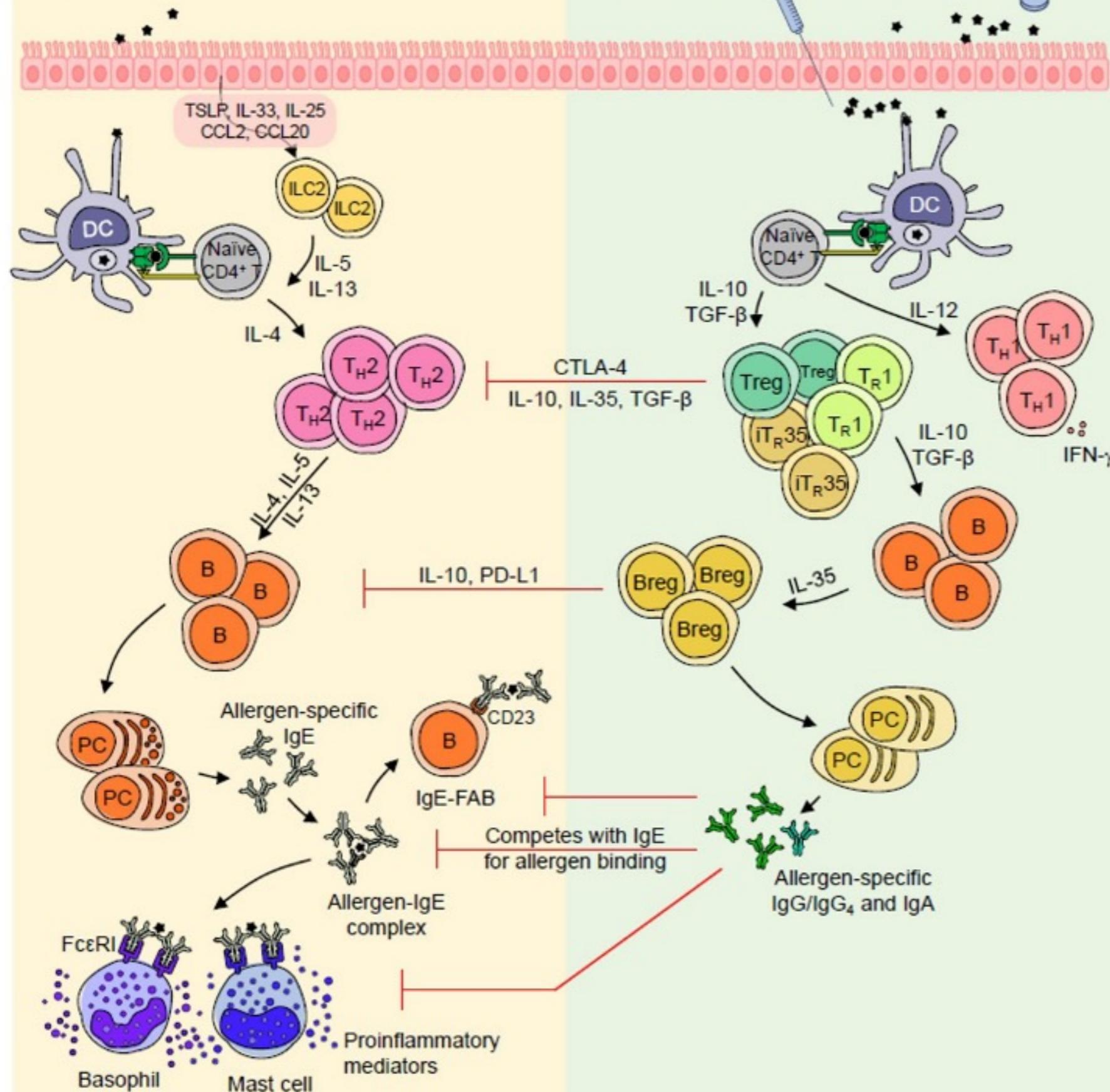
ITA et mastocytes



Diminution de l'infiltrat mastocytaire après ITA

Natural low-dose allergen exposure

Precision dosing during allergen immunotherapy



EN CONCLUSION
 Mécanismes actuellement
 connus de l'ITA

Merci de votre attention

Je suis à l'écoute de vos questions ...

Pour les plus timides : luc.colas1@univ-nantes.fr



