

Best Of Allergologie & Immunologie 2019

Immunologie

Charlotte BEAUMONT
Kabil NAKARA



Encadrement : Pr NICOLAS
Chargés d'enseignement : Dr GARNIER, Dr VIEL

Service d'Immunologie Clinique et Allergologie - Centre Hospitalier Lyon Sud



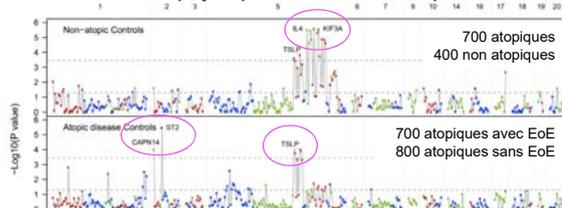
Susceptibilité génétique dans l'œsophagite à éosinophile (EoE) : TSLP, Calpaïne 14 et ST2 Interactions synergiques entre gènes de l'atopie et gènes spécifiques de l'EoE

Œsophagite à éosinophiles : regroupement familial des cas suggérant une prédisposition génétique

Études antérieures : TSLP et Calpaïne 14 sont des facteurs de risque d'EoE
IL4/KIF3A variant génétique augmentant le risque d'atopie

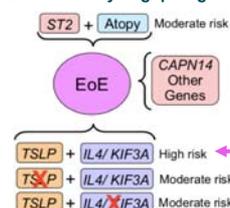
TSLP : lymphopoïétine stromale thymique, cytokine pro Th2 par production d'IL4 et IL13
Calpaïne 14 : protéase stimulée par IL13, IL15 régulant la barrière épithéliale
ST2 : récepteur d'interleukines pro Th2

1 Étude des polymorphismes nucléotides simples SNPs



Genotype Illumina SNP chip 668 SNPs in 80 genes related to the epithelium and atopy plus 100 ancestry-informative markers

2 Interactions synergiques gène-gène



Le risque d'EoE augmente fortement en cas de coexistence de **TSLP**, variant spécifique de l'EoE, **ET** de **IL4/KIF3A**, gène commun à l'atopie et l'EoE, interaction synergique.

Eosinophilic esophagitis (EoE) genetic susceptibility is mediated by synergistic interactions between EoE-specific and general atopic disease loci
Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018

2

Prévention de l'allergie par administration de nanoparticules virales (NPV) contenant un allergène dans un modèle murin

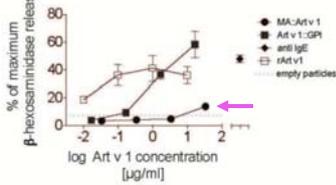
Études antérieures : un allergène présenté via une plateforme antigénique virale (NPV) aux CPA entraîne préférentiellement une réponse Th1

Problématique : une prévention de l'allergie est-elle possible pour une population à risque, sans induire une sensibilisation voire une allergie iatrogène ?

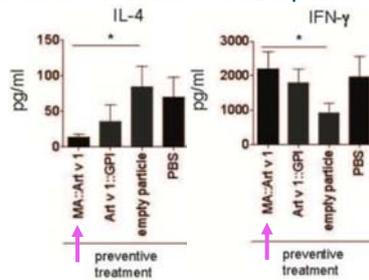
NPV GPI : particules virales exprimant l'allergène en surface

NPV MA : particules virales exprimant l'allergène à l'intérieur

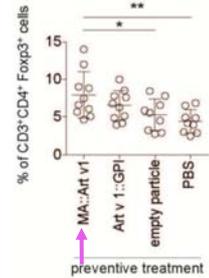
1 Diminution significative de la dégranulation des basophiles



2 Modification de la balance Th1/Th2 au profit de Th1



3 Une production accrue de Treg foxp3+



L'administration préventive de particules virales, contenant l'allergène masqué à l'intérieur, permet l'induction d'une réponse T régulatrice avec orientation vers une réponse Th1

Prevention of allergy by virus-like nanoparticles (VNP) delivering shielded versions of major allergens in a humanized murine allergy model Allergy 2018

3

Les IgG1 spécifiques d'un allergène favorisent la tolérance alimentaire via le récepteur FcγRIIb mastocytaire dans un modèle murin

Études antérieures : chez l'Homme, l'acquisition d'une tolérance s'accompagne d'une ↑ des IgG4 et Treg

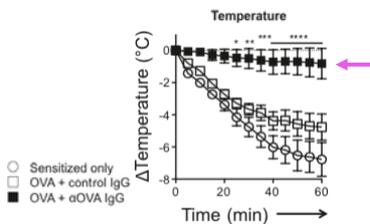
Objectif : préciser les mécanismes de tolérance induite par les IgG dans l'allergie alimentaire

Souris IL4raF709 transgéniques avec mutation activatrice du récepteur à l'IL4, susceptibles à l'allergie +++

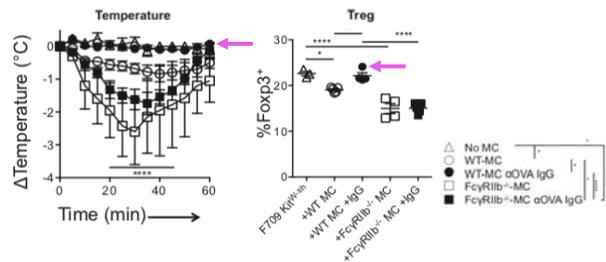
FcγRIIb : récepteur Fc inhibiteur des IgG, non spécifique d'un isotype

IgG1 murines : analogues des IgG4 chez l'Homme

1 IgG1-OVA induisent une tolérance



2 FcγRIIb mastocytaire oriente vers une réponse T régulatrice



L'administration d'IgG1 spécifiques d'un allergène, dans un environnement dépendant du récepteur FcγRIIb mastocytaire permet l'expansion de LT régulateurs et une suppression de la réponse Th2

Allergen-specific IgG antibody signaling through FcγRIIb promotes food tolerance Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018

Test d'activation des basophiles (TAB) : un test diagnostique utile dans l'allergie à l'alpha-gal

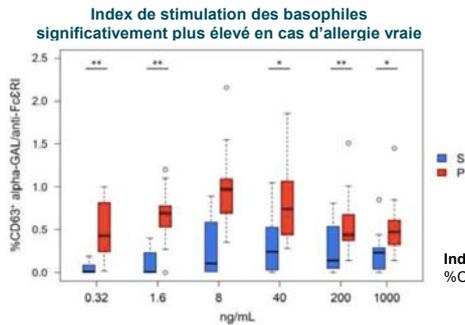
4

Études antérieures : le TAB a prouvé son utilité diagnostique dans l'allergie alimentaire, notamment à l'arachide

Alpha-gal : glucide galactose-alpha-1,3-galactose présent dans les viandes rouges et médicaments d'origine animale

CD63 : marqueur de dégranulation des basophiles

Méthode : 14 patients avec allergie vraie symptomatique (P), 11 patients sensibilisés asymptomatiques (S)



L'index de stimulation des basophiles lors d'un TAB permet de différencier une allergie vraie à l'alpha-gal, d'une sensibilisation asymptomatique

Basophil Activation Test Differentiates Between Patients with Alpha-Gal Syndrome and Asymptomatic Alpha-Gal Sensitization
The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2018

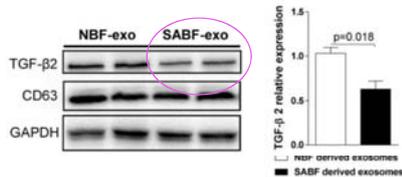
Une sécrétion plus faible de TGF-β2 par les exosomes de fibroblastes augmente le remodelage bronchique chez l'asthmatique sévère

5

Études antérieures : les fibroblastes régulent la prolifération des cellules épithéliales via le TGF-β, rôle clé dans l'asthme

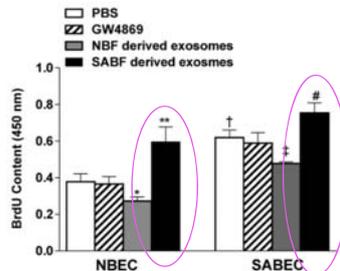
Fibroblastes (F) et cellules épithéliales (BEC) isolés à partir de biopsies bronchiques chez 9 sujets sains (N) et 6 asthmatiques sévères (SA)

1 Les exosomes* d'asthmatiques expriment moins de TGFβ2

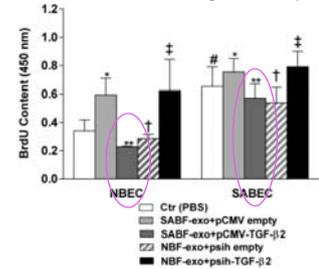


*Exosomes issus de fibroblastes bronchiques

2 Les exosomes* d'asthmatiques augmentent le remodelage bronchique



3 La réexpression de TGFβ2 par les exosomes* d'asthmatiques diminue le remodelage bronchique



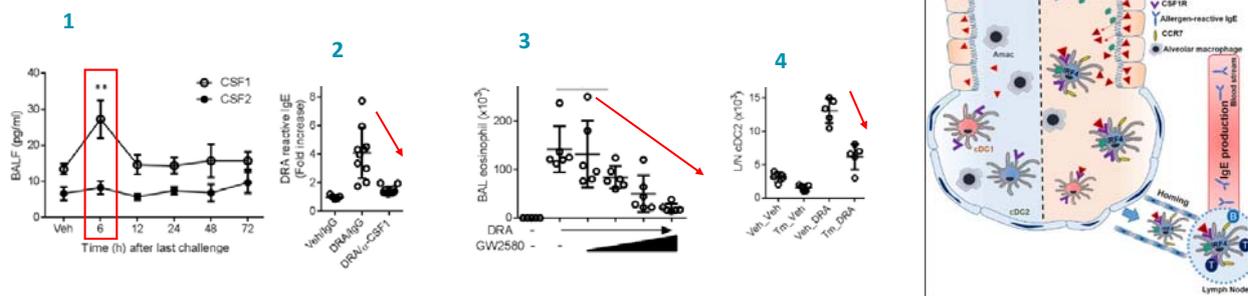
Le remodelage bronchique est augmenté chez l'asthmatique sévère du fait d'une moindre sécrétion de TGF-β2 par les exosomes issus des fibroblastes bronchiques

Fibroblast-derived exosomes promote epithelial cell proliferation through TGF-β2 signaling pathway in severe asthma
Allergy 2018

6

La sensibilisation aux allergènes est favorisée par le facteur 1, dérivé des cellules épithéliales des voies aériennes

- Les cellules épithéliales sécrètent du CSF1 (facteur 1) en présence d'allergène
- Le CSF1 augmente le taux d'éosinophiles, la concentration de cytokines pro inflammatoires et le taux d'IgE spécifiques, ainsi que le recrutement des cellules dendritiques, et facilite leur migration vers les ganglions
- Le blocage de la voie de signalisation du CSF1 est responsable des effets inverses
- Le CSF1 joue un rôle majeur dans le développement de la réponse immune adaptative
- Le ciblage du CSF1 dans le contrôle de l'asthme allergique pourrait constituer une voie thérapeutique prometteuse



Moon et al., Airway Epithelial Cell-Derived Colony Stimulating Factor-1 Promotes Allergen Sensitization, *Immunity*(2018), <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.06.009>

7

Les cellules NK significativement plus élevées chez les enfants présentant une allergie alimentaire post transplantation hépatique

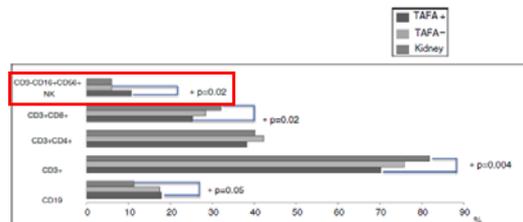
- Les allergies alimentaires post transplantation ont longtemps été attribuées aux iSuppresseurs
- Méthodes : tests allergologiques et screening lymphocytaire et cytokinique chez 12 enfants transplantés hépatiques et 10 enfants transplantés rénaux
- Résultats : 58% d'allergie alimentaire post transplantation hépatique, 0% d'allergie alimentaire post transplantation rénale
- Allergène le plus souvent incriminé : l'œuf (clinique + prick test positif ou IgE spécifiques), dont 3 anaphylaxies
- Taux de cellules NK significativement plus élevé chez les transplantés hépatiques
- En revanche, pas de différence significative au niveau cytokinique
- Les cellules NK jouent un rôle dans ces allergies post transplantation, via leur capacité à entretenir l'inflammation

1

	Liver-transplant	Kidney-transplant	p
Number of patients	12	10	
Males/females	7/5	8/2	
Median age at transplantation (range)	22 months (5 months to 7 years)	8 (3-12 years)	0.001
Current age (range)	12 (5-23) years	13 (7-19 years)	NS
Indications for transplantation	Extrahepatic biliary atresia (8) Familial intrahepatic cholestasis (2) Neonatal cholestasis (1) Argininosuccinic aciduria (1)	Congenital nephro-uroopathy (6) Nephrotic syndrome (3) Polycystic kidney disease (1)	
Immuno-suppression	Tacrolimus (11) Cyclosporine (1) Mycophenolate (0)	Tacrolimus (10) Cyclosporine (0) Mycophenolate (10)	0.37 0.37 0.001
Allergy before transplantation	0	0	NS
Allergy after transplantation	7	0	p=0.0307

* p was calculated with the Student's t-test.

2

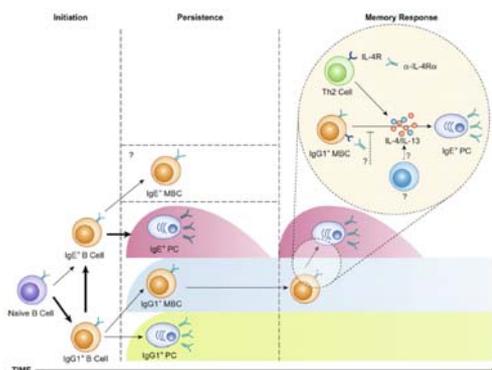


Mori F, et al. Increase of natural killer cells in children with liver transplantation-acquired food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018.

Les cellules B mémoires IgG1+ sont garantes de la mémoire immunitaire humorale IgE dans les modèles d'allergie alimentaire

8

- Les plasmocytes sécrétant les IgE ont une demi-vie de 60 jours seulement
- Sur modèle murin, après 6 mois, les IgE spécifiques ne sont plus titrables (si aucun contact avec l'allergène)
- Une population de cellules B IgG1+ a précédé la réponse IgE, et re émerge après une seconde sensibilisation
- les cellules sécrétrices d'IgE dérivait principalement de cellules B qui exprimaient IgG1
- Des cellules Th2 sécrétrices d'IL4 et IL13 ont été mises en évidence chez les sujets atopiques
- Le blocage des récepteurs aux IL4 et/ou IL13 pourraient empêcher la régénération des plasmocytes producteurs d'IgE spécifiques et avoir des implications thérapeutiques majeures



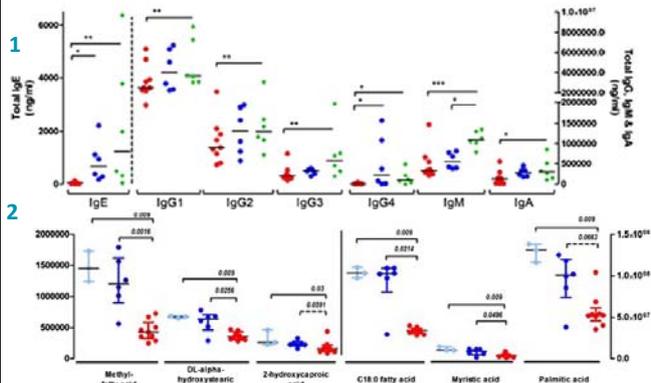
- Les cellules sécrétrices d'IgE dérivent de cellules B mémoire, IgG1+
- Les cytokines IL4 et IL13 jouent un rôle dans la différenciation de ces cellules B en plasmocytes sécréteurs d'IgE
- En l'absence de LB-IgG1+, la sécrétion d'IgE est impossible après un second contact avec l'allergène

Jiménez-Saiz R, Bruton K, Koenig JF, Waserman S, Jordano M, The IgE Memory Reservoir in Food Allergy, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (2018), doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.029 J ALLERGY CLIN IMMUNOL VOLUME 142, NUMBER 5

Les enfants atteints de SEIPA ont une immunité systémique (humorale et cellulaire) moins active, avec un profil métabolomique particulier

9

- Méthodes : inclusion d'enfants FPIES-CM (9), IgE-CM (6), IgE-PA (6), prélèvements sanguins réalisés afin de dresser un profil immunitaire cellulaire/humoral et métabolique de ces différents groupes
- Résultats : taux d'immunoglobulines (totales et spécifiques) plus bas voir absentes chez les enfants FPIES-CM
- Sécrétion cytokinique Th2 moindre (IL5; IL13; INF γ ; TNF α) et moins de cellules mémoires Th2 retrouvées chez les enfants FPIES-CM après stimulation antigénique
- Conclusion : la réponse de l'immunité humorale et cellulaire systémique est moins active chez les enfants FPIES-CM
- Profil métabolomique particulier, lequel pourrait avoir un intérêt diagnostique



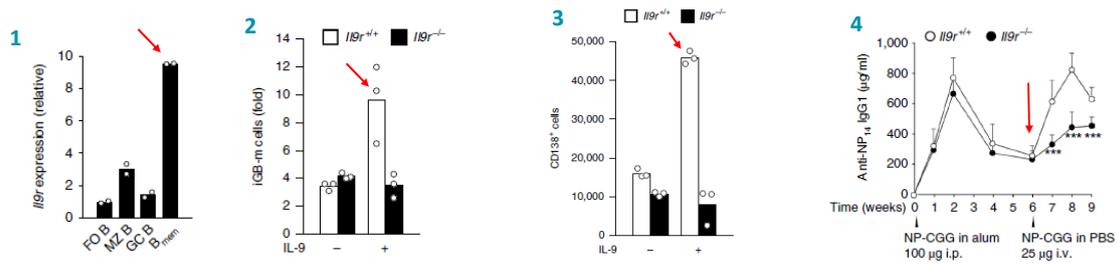
● SEIPA
● IgE lait
● IgE cacahuète

- Les enfants porteurs d'un SEIPA ont une immunité humorale et cellulaire moins actives
- Ainsi qu'un profil métabolomique particulier ; potentiel intérêt diagnostique via le dosage d'acides gras et autres métabolites

Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk Adel-Patient et al. *Clin Transl Allergy* (2018) 8:38
<https://doi.org/10.1186/s13601-018-0224-9>

Le IL9-R régule la réponse immunitaire humorale B mémoire

- Les cellules B mémoire expriment le IL9-R de façon importante comparativement aux autres cellules B
- Après blocage de l'IL9-R sur modèle murin, on observe une prolifération moins importante des cellules B ainsi qu'une moindre différenciation en plasmocytes CD138+
- La sécrétion d'immunoglobulines lors de la réponse primaire est quasi superposable
- En revanche, la sécrétion d'IgG1 lors de la réponse secondaire est diminuée p/r aux souris avec un IL9-R fonctionnel
- La voie de signalisation IL9-IL9R joue donc un rôle important dans la réponse humorale secondaire des cellules Bmem



BIL-9 receptor signaling in memory B cells regulates humoral recall responses Shogo Takatsuka^{1,3}, Hiroyuki Yamada^{1,4}, Kei Haniuda^{1,4}, Hiroshi Saruwatari¹, Marina Ichihashi¹, Jean-Christophe Renaud² and Daisuke Kitamura <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0177-0>