

Allergen-specific Immunotherapy : Aims, principles & mechanisms of action

Audrey NOSBAUM M.D-Ph.D

INSERM U1111 – CIRI / Team 14 M. Vocanson

Allergy and Clinical immunology Department, University Hospital Lyon-Sud

Claude Bernard Lyon 1 University

audrey.nosbaum@chu-lyon.fr



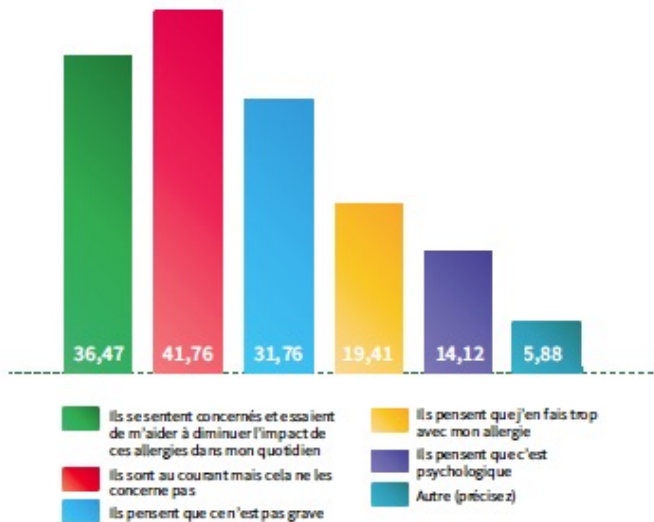
Allergies et principaux allergènes

Nombre de chocs anaphylactiques

H x 4
en 20 ans

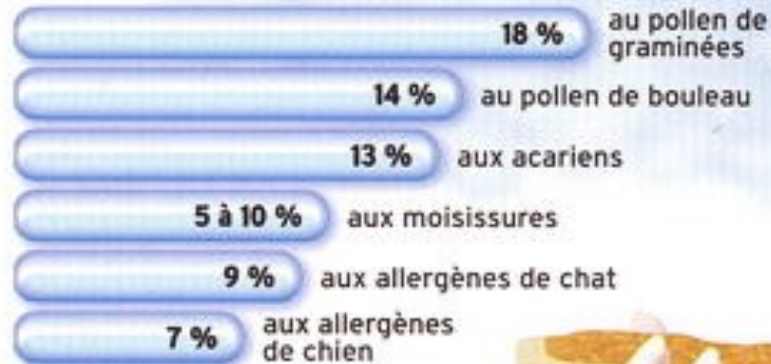
65% DES FRANÇAIS MINIMISENT LA GRAVITÉ DES ALLERGIES

Que pourriez-vous dire sur l'attitude de votre entourage (famille, amis, collègues) par rapport à vos allergies ?¹⁷



Dans l'air

Près de 20 % des Français souffrent d'une allergie respiratoire dont :



Dans les aliments

2 à 4 % des Français souffrent d'hypersensibilité alimentaire dont :



ILLUSTRATION : PHILIPPE MOUCHE/JART PRESSE

Source CFOA, Stallergène, CICBAA

Immunothérapie spécifique d'allergène (ITS ou anciennement « désensibilisation »)



Principe Réhabituer progressivement l'organisme à l'allergène mis en cause.

Méthode Administrer des doses croissantes d'allergènes très purifiés.

Voie Laisser fondre quelques gouttes d'extrait allergénique sous la langue. Existe aussi sous forme de comprimés ou par injections.

Durée du traitement 3 à 5 ans.

Résultat Réactions allergiques beaucoup plus modérées.

Immunothérapie spécifique d'allergène (ITS ou anciennement « désensibilisation »)

- Découverte par L. Noon et J. Freeman en 1911
- **Modifie le cours naturel** de l'allergie et peut entraîner sa rémission
- Seul **traitement curatif** pour les allergies aux aéroallergènes (pollens, acariens...) et aux venins
- Aujourd'hui parfaitement **reconnue et codifiée** par consensus international (ARIA) et l'OMS



1. Buts et principes de l'ITS

Buts de l'ITS

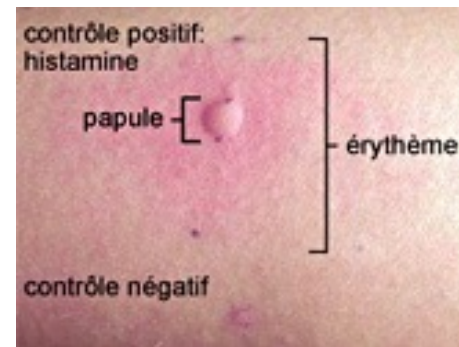
Restaurer une immunité normale vis-à-vis des allergènes par administration croissante d'allergène

jusqu'à une dose efficace pour:

1. Supprimer les symptômes liés aux hypersensibilités allergiques
2. Limiter les sensibilisations ultérieures
3. Réduire la consommation de médicaments (corticoïdes, antihistaminiques...)
4. Améliorer la qualité de vie des patients

Indications de l'ITS

- Hypersensibilité allergique type I (IgE)
- **Rhinite saisonnière ou perannuelle allergique modérée et sévère**
- **Asthme allergique persistant modéré**
- **Allergie aux venins d'hyménoptères**
- *Patients adhérents au traitement*



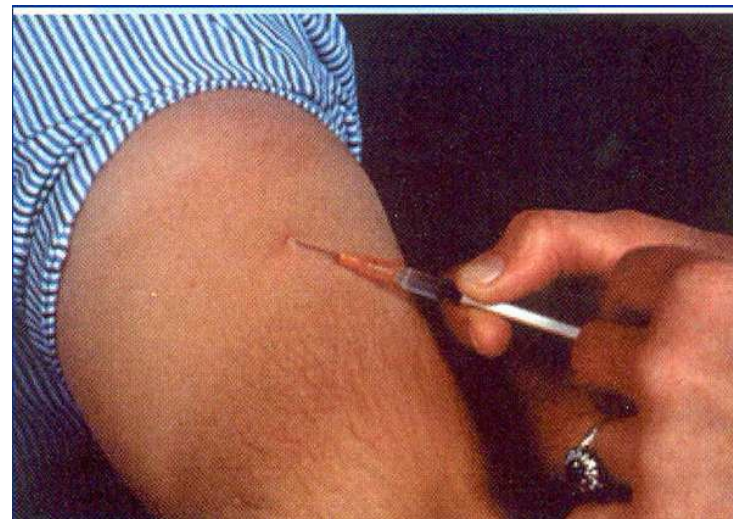
Contre-indications de l'ITS

- Asthme sévère ou non contrôlé
- Maladies auto-immunes *
- Déficit immunitaire grave
- Affections néoplasiques *
- Traitement par bêta-bloquant; IMAO
- Age < 5 ans
- Grossesse

* Si mal contrôlées

Voies d'administration de l'ITS

- Voie sous-cutanée (SC) depuis 1911
 - Référence historique
 - Efficacité reconnue
 - Injections multiples
 - Choc anaphylactique
- Voie sublinguale (SL) depuis 1992
 - Efficacité clinique confirmée
 - Meilleure tolérance (>500 millions de doses)
 - Amélioration rapport bénéfice/risque



ITS sublinguale forme comprimé

Comprimé d'extraits de pollen de Phléole (GRAZAX) graminées (ORALAIR), d'acariens de la poussière de maison (ACARIZAX) et de pollent de bouleau (ITULAZAX) à dose unique

- **Phléole: 1^{er} allergène avec AMM (2007), acariens (2016), bouleau (2020)**
- Lyophilisat standardisé d'extrait allergénique
- Protocole:
 - 1cp/jour dont le 1^{er} comprimé doit être pris au cabinet du médecin avec surveillance 1 heure en raison des effets secondaires
- Durée du traitement:
 - Phéole/graminées: 4 mois avant la pollinisation la 1^{ère} année puis en continu **pendant 3 ans**
 - Acariens: en continu **pendant 3 ans**
- Effets secondaires: 50% des patients (locaux mais généraux aussi)
- Remboursement phéole SS 15%! Couteux si pas de mutuelle (67€/mois).

Quels allergènes pour l'ITS?

- Extraits allergéniques standardisés+++
- Aqueux (voie SC et SL)
- Extraits modifiés pour réduire les réactions allergiques (voie SC++)
 - Absorbés sur adjuvants (hydroxyde d'aluminium ou phosphate de calcium)
 - Antigènes recombinants
 - Bouleau (étude rBetv1 phase III)
 - Bientôt peptides

Efficacité

- Allergies saisonnières (rhinite et asthme)
 - Pollens d'arbres (bouleau, cyprès, frêne...)
 - Pollens de graminées, herbacées (ambroisie, armoise, pariétaire...)
 - Moisissures (Alternaria)
- Allergies perannuelles (rhinite et asthme)
 - Acariens+++
 - Squames animales (>50M en France): chat, chien, cheval, rongeur??? Très peu d'études
- Allergies aux venins d'hyménoptères: abeille et guêpes

Protocoles – ITS sublinguale

- Modalités d'administration
 - Traitement confié au patient et pris au domicile
 - Schéma de traitement remis
 - La solution d'extraits allergéniques est déposée sous la langue et le patient garde ces extraits pendant 2 min avant de les recracher
- Traitement d'induction (montée des doses): 1 à 2 semaines
 - Augmentation des doses selon la réactivité du patient
- Traitement d'entretien à forte dose
 - Pour le reste de l'année ou de la saison pollinique

Périodes de pollinisation: réseau national d'aérobiologie (RNSA)

L'ITS doit être poursuivie pendant 3 à 5 ans, soit annuelle soit saisonnière en fonction de l'allergène



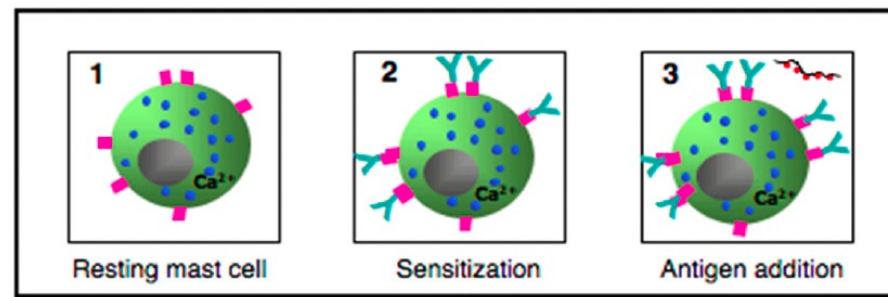
2. Mécanismes de l'ITS

Principaux mécanismes de l'ITS (+++)

- Tolérisation rapide des mastocytes et basophiles
- **Génération de lymphocytes T et B régulateurs (Tregs et Bregs) producteurs de cytokines anti-inflammatoires : IL-10+++ et TGFb**
- Modulation de la réponse humorale (**↓IgE** et **↑IgG4**) et contrôle des lymphocytes effecteurs (Th2)
- Diminution retardée du nombre de mastocytes et éosinophiles tissulaires

Tolérisation rapide des mastocytes

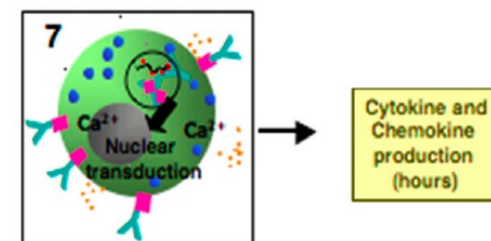
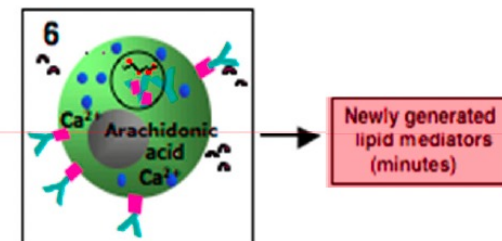
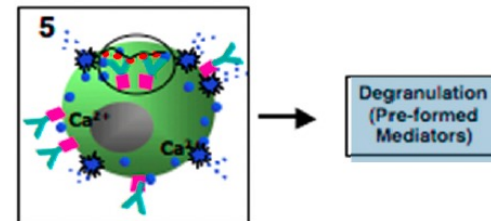
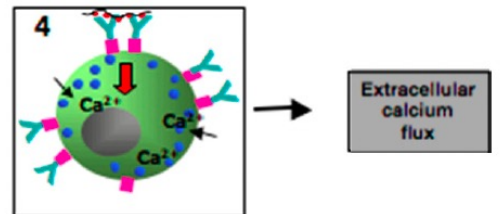
Activation mastocytaire



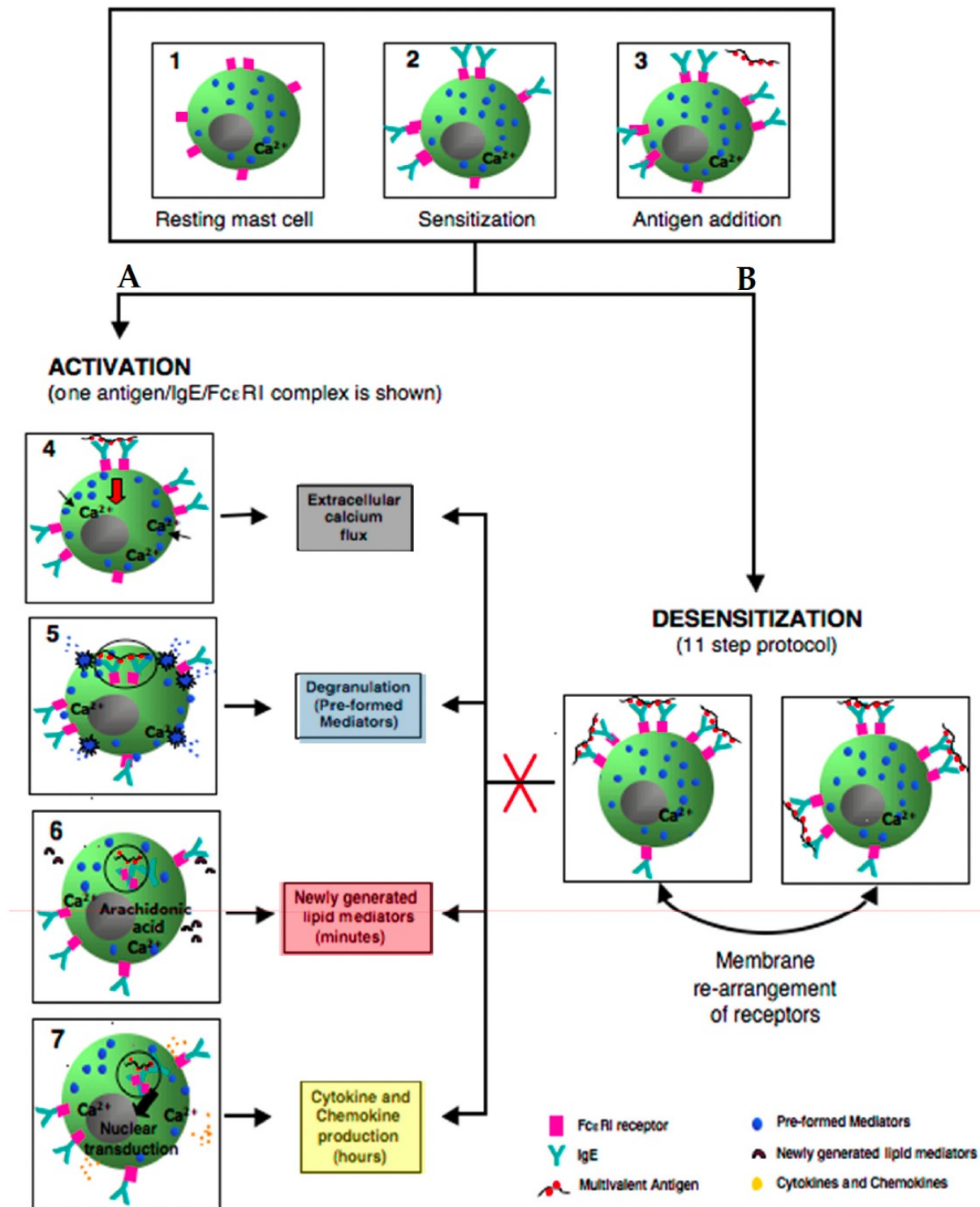
A

ACTIVATION

(one antigen/IgE/FcεRI complex is shown)

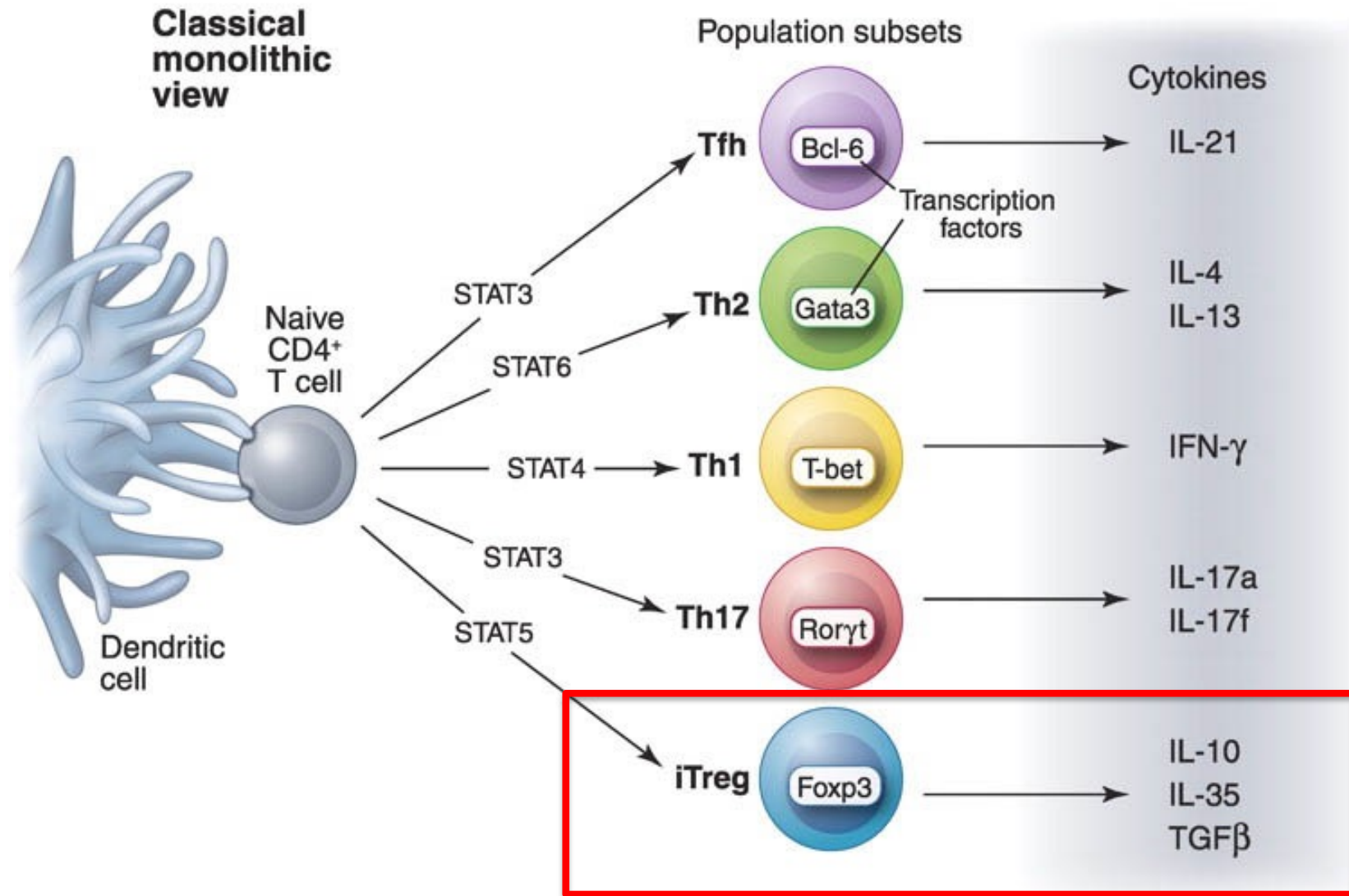


Tolérisation mastocytaire



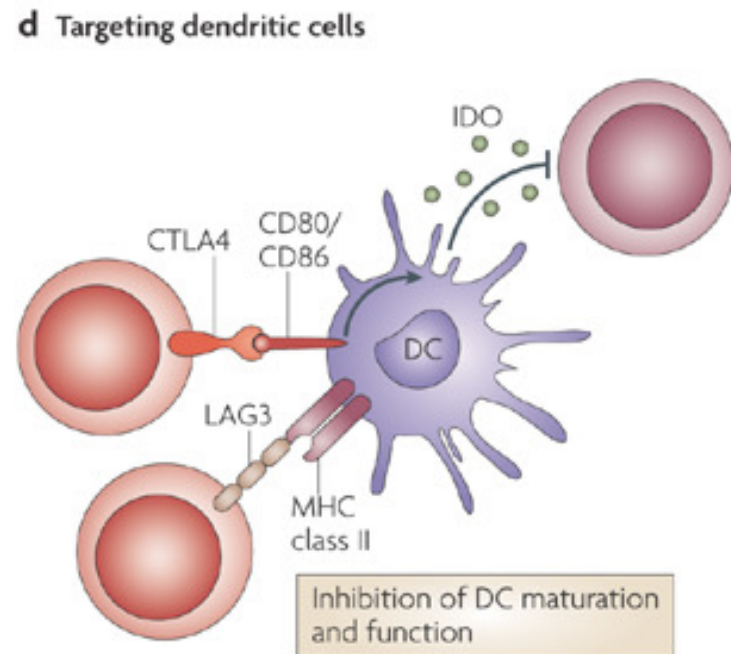
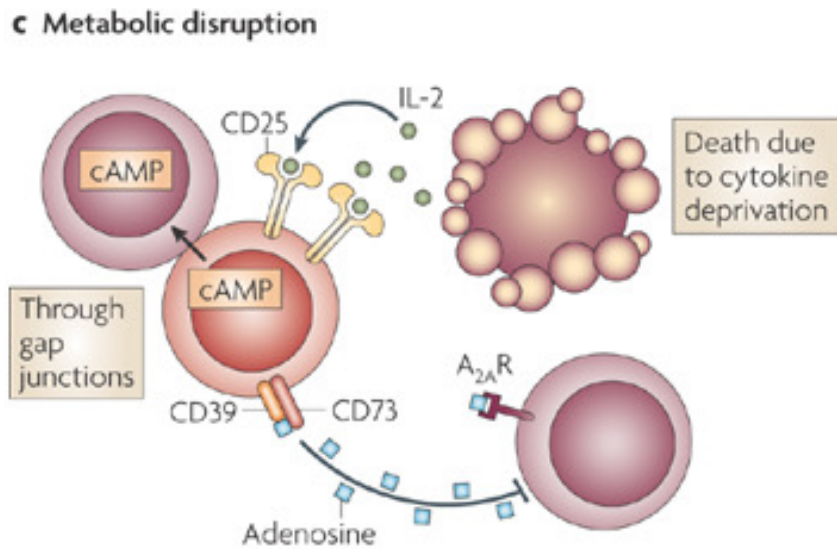
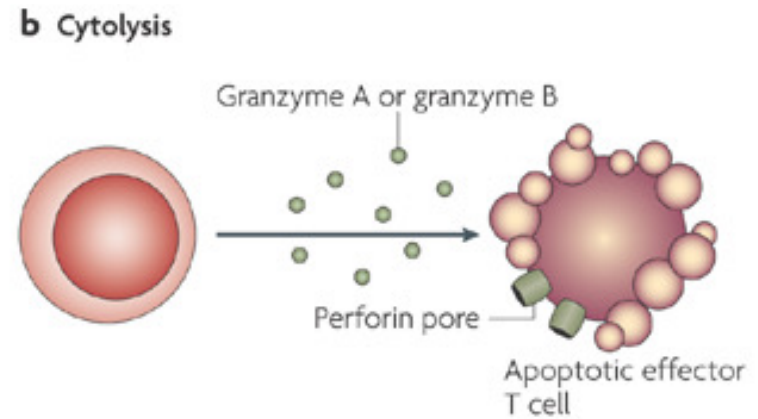
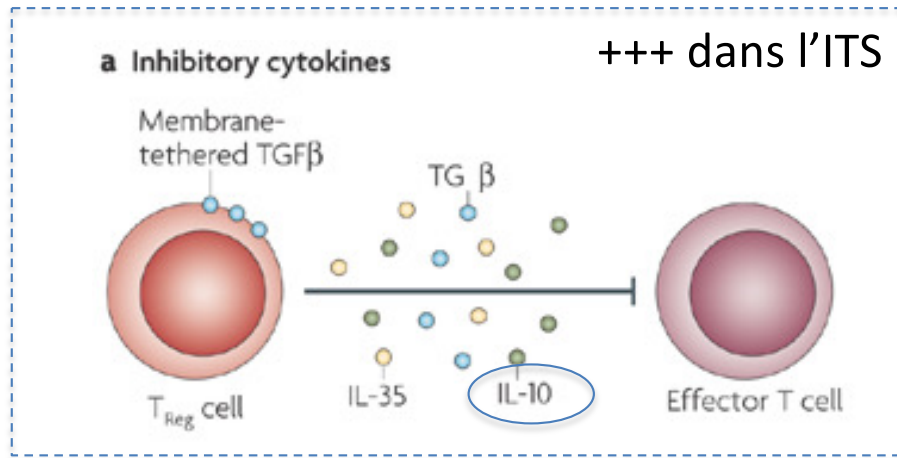
Les lymphocytes T régulateurs (Tregs)

Regulatory T Cells (Tregs)



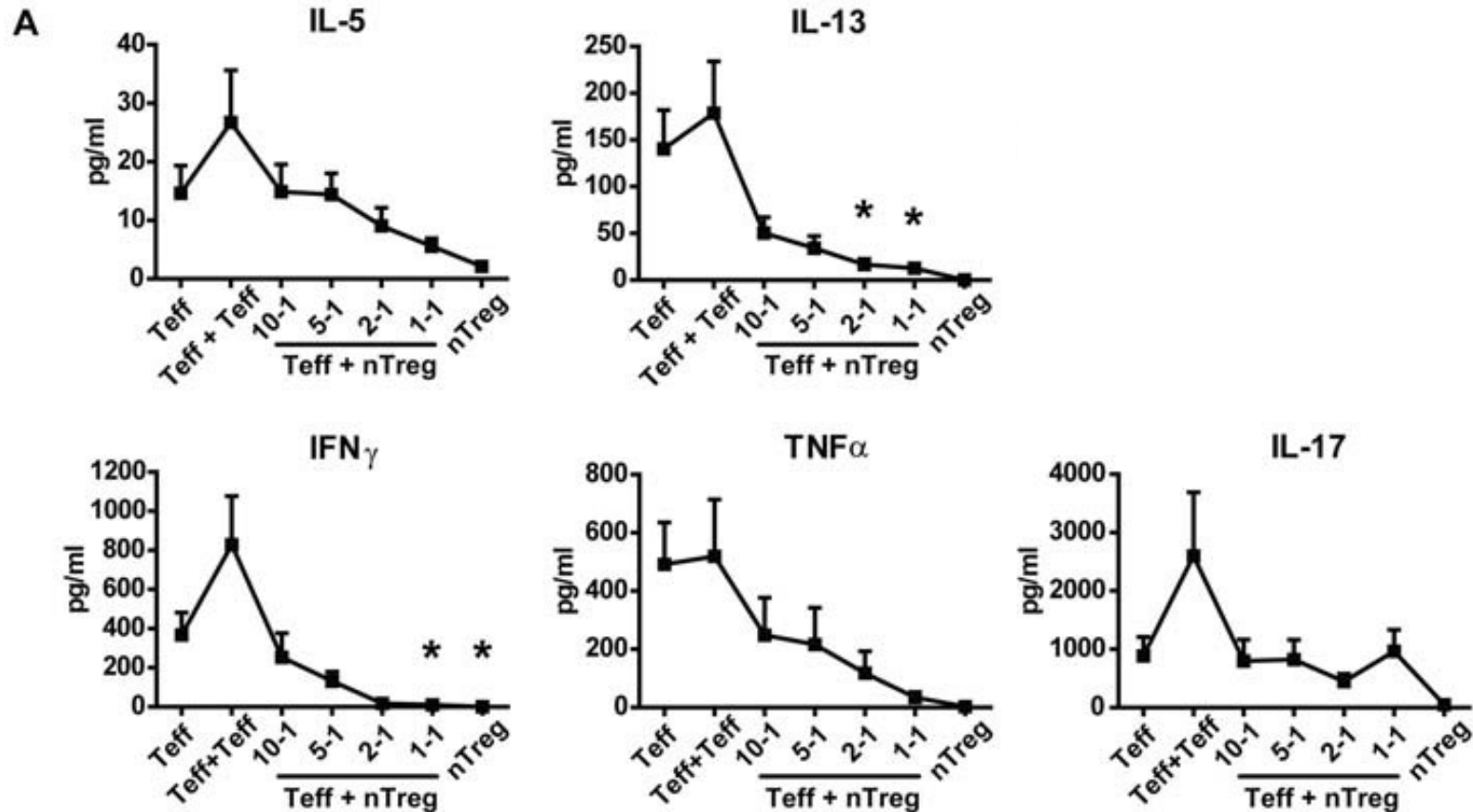
CD4⁺ Foxp3⁺ T cells
Foxp3 = forkhead box P3

Suppressive mechanisms used by Tregs

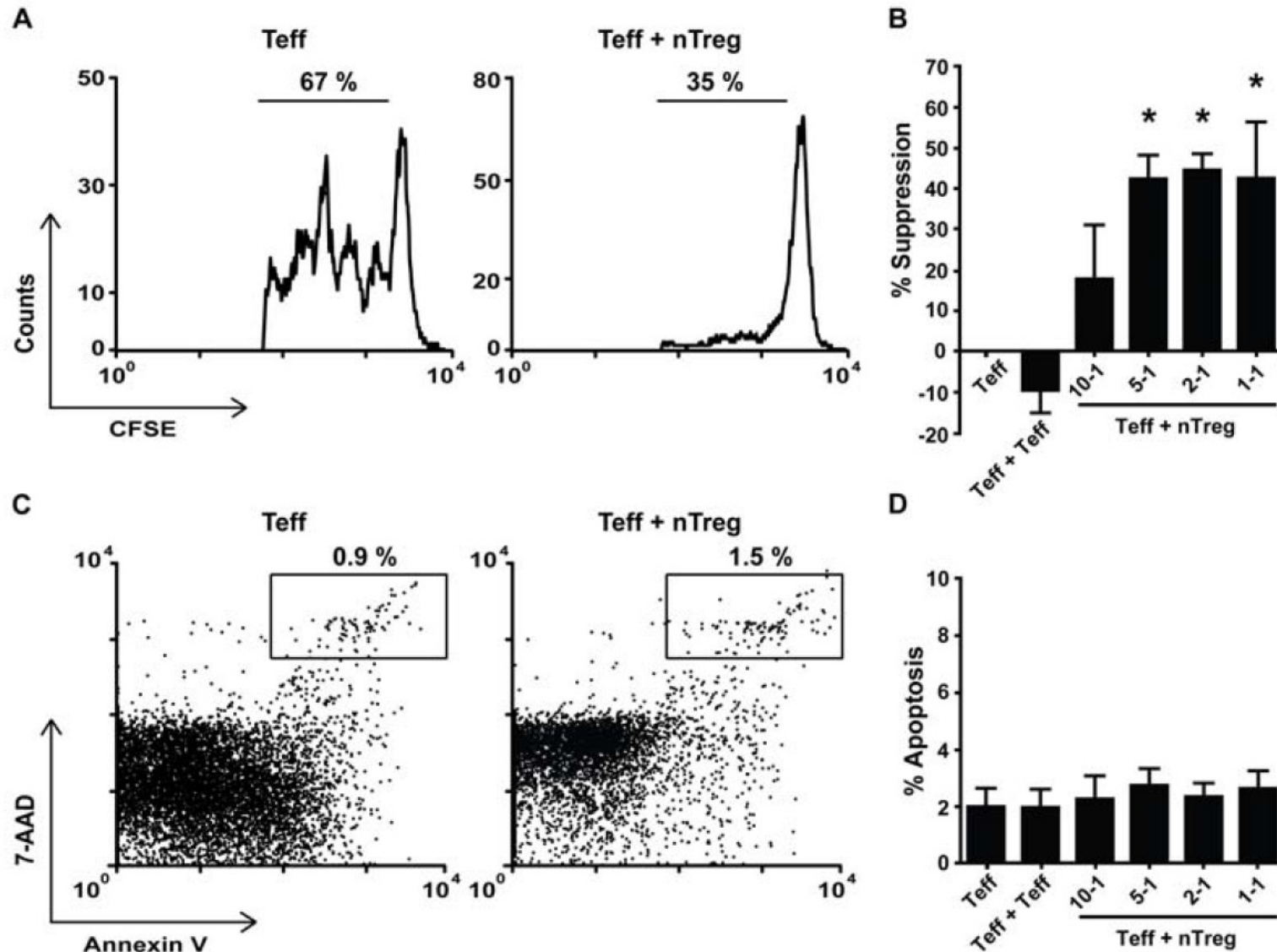


Human Regulatory T Cell Suppressive Function Is Independent of Apoptosis Induction in Activated Effector T Cells

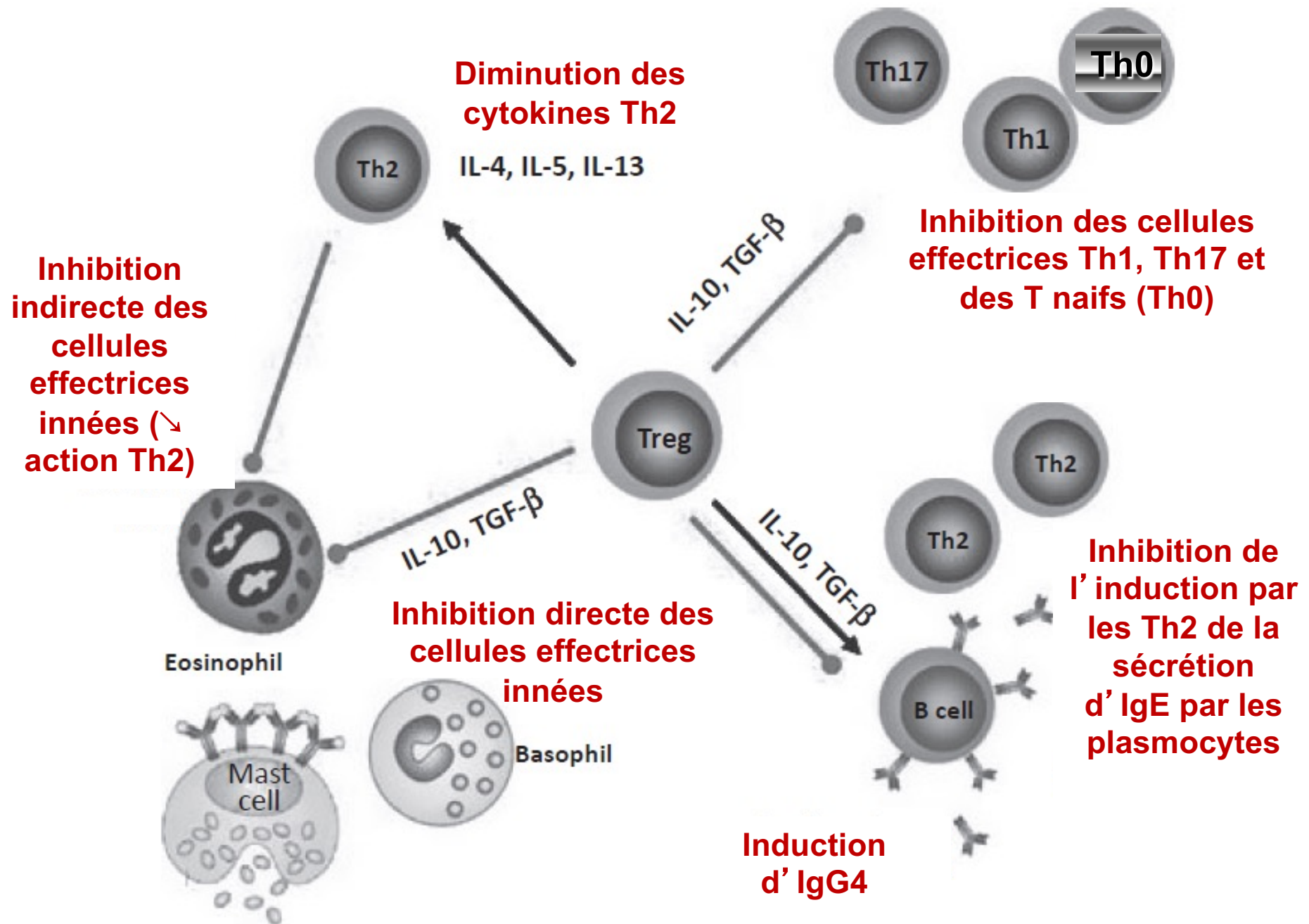
Yvonne Vercoulen^{1*9}, Ellen J. Wehrens¹⁹, Nienke H. van Teijlingen¹, Wilco de Jager¹, Jeffrey M. Beekman^{1,2}, Berent J. Prakken^{1,3} PLoS One. 2009;4 (9):e7183.



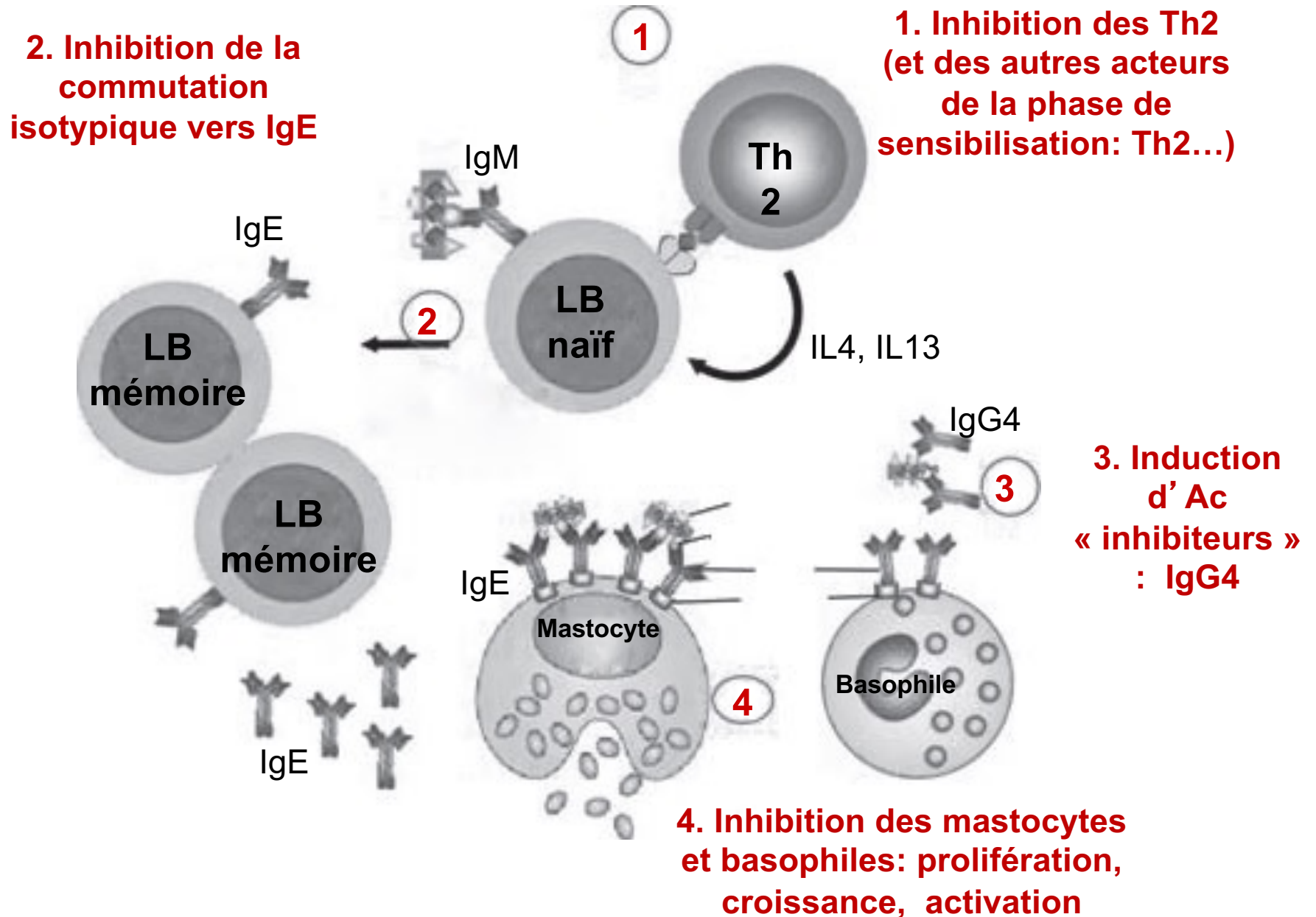
Human Regulatory T Cell Suppressive Function Is Independent of Apoptosis Induction in Activated Effector T Cells



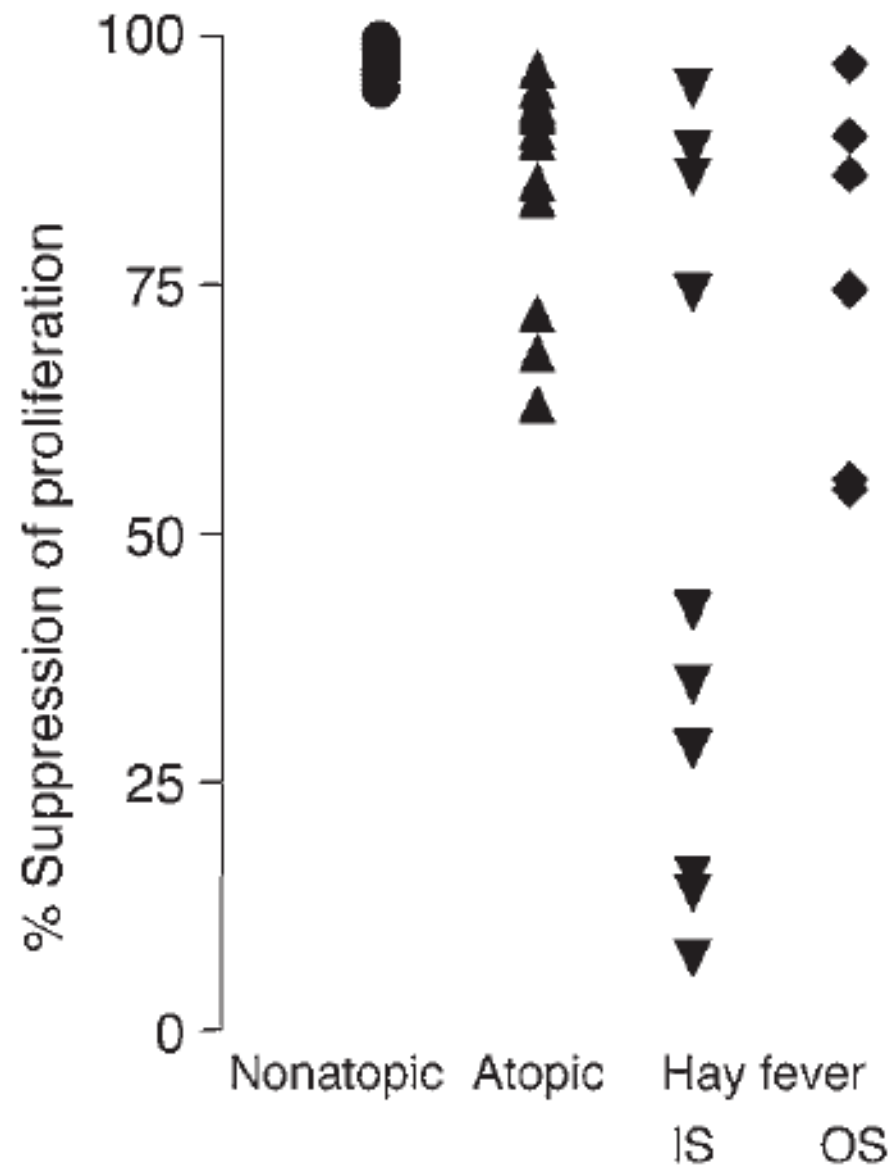
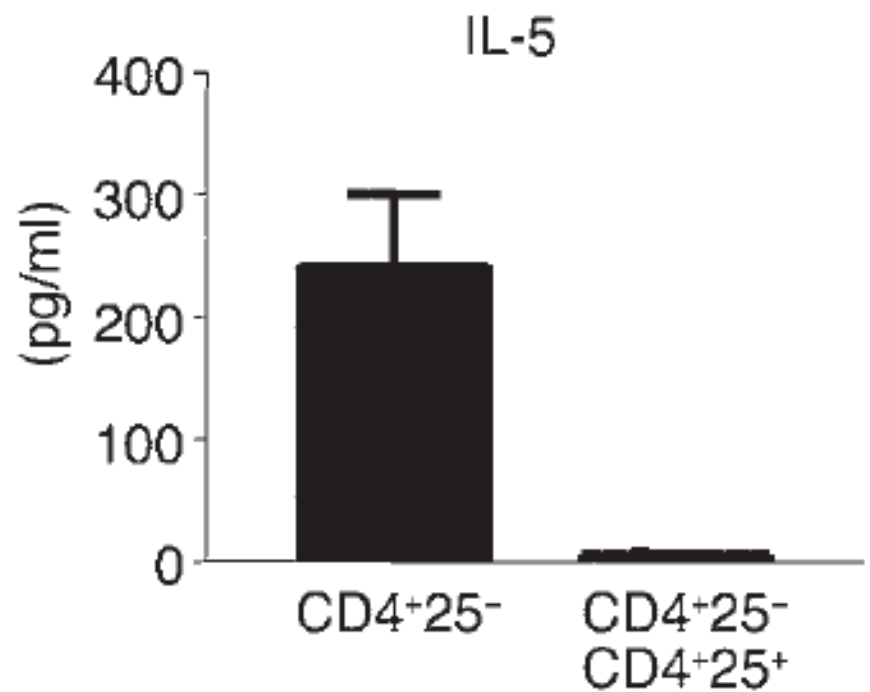
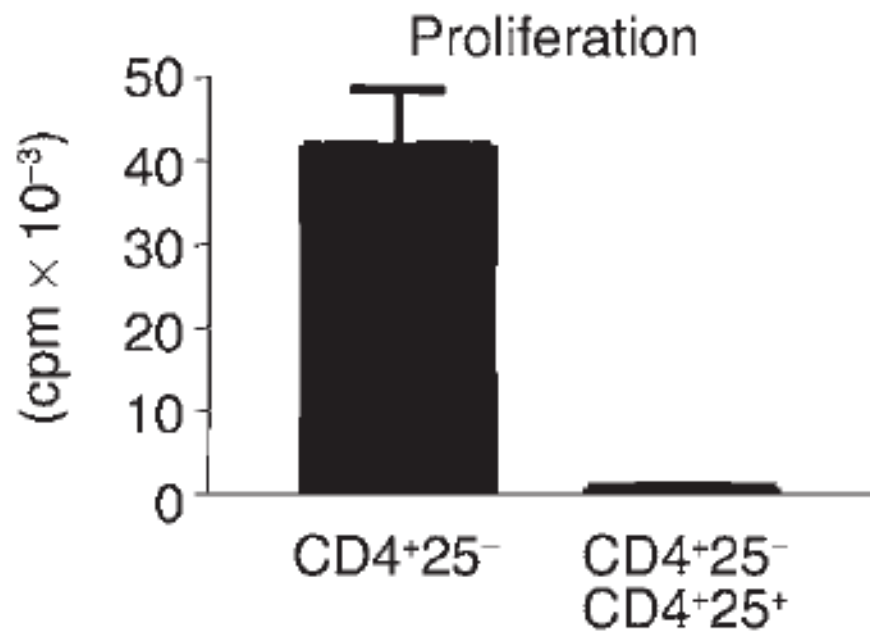
Rôle des Treg dans l'ITS: *action sur les cellules immunitaires innées et adaptatives*



Rôle des Treg dans l'ITS: *action sur la phase de sensibilisation dans l'HS type 1*



**Association de phénotypes
allergiques à un déficit fonctionnel
en Tregs
chez l'homme**



Ling, E.M., et al. 2004. Relation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease. *Lancet*. 363:608–615.

Peripheral blood CD4⁺CD25⁺ T cells from atopic volunteers show reduced suppressive ability in allergen-stimulated T cell cultures. CD4⁺CD25⁻ T cells were separated from peripheral blood by immunomagnetic separation, then cultured with allergen extracts either alone or mixed with CD4⁺CD25⁺ T cells. Proliferation was assessed by incorporation of tritiated thymidine (shown as cpm), and IL-5 was measured in supernatants at day 6 of cultures by Luminex bead array. Data shown are means and standard errors for cpm and IL-5 from 9 separate nonatopic donors, showing almost complete suppression of responses of CD4⁺CD25⁻ T cells when CD4⁺CD25⁺ T cells were added. When these data were expressed as percentage suppression (reduction in counts in the mixed culture compared with those in CD4⁺CD25⁻ T cells alone), suppression was significantly less when cells were obtained from atopic donors or volunteers with hay fever studied in or out of season (IS or OS). Suppression out of season was significantly more than that seen in season but still significantly less than in nonatopic controls. Figure adapted from *Lancet* (54), with permission from Elsevier.

Pan de la littérature dans le même sens (1)

- **Diminution fonctions des Tregs spécifiques dans l'allergie aux acariens et au bouleau**
- **Diminution des Tregs CD4+CD25+FoxP3+ circulants spécifiques d'acarien chez l'allergique**

Akdis M. et col. *J Exp Med* 2004

Magnan A. et col. 2010

Pan de la littérature dans le même sens (2)

- **21 enfants allergiques au lait**
- **Régime d'éviction pendant au moins deux ans (on sait que la plupart de ces enfants vont guérir)**
- **TPO à l'issue du régime (essayer de redonner le lait) :**
 - **Enfants tolérants : augmentation des Tregs spécifiques de lactoglobuline**
 - **Enfants toujours allergiques : pas d'augmentation**

Pan de la littérature dans le même sens (3)

- **Dans l'asthme**
 - **Déficit en Fox P3 dans les bronches d'enfants asthmatiques en comparaison d'enfants non allergiques**
 - **Au cours des exacerbations de l'asthme allergique :**
 - **Diminution de la proportion et du nombre de cellules Fox P3+ dans le sang périphérique (avec augmentation des CD4+ effecteurs) : précède la crise**

Hartl D. et col. *J Allerg Clin Immunol* 2007; 119:1258-66.

Massemier E. et col. *Allergy*. 2008;63:1202-10

Pan de la littérature dans le même sens (4)

- **Chez le sujet non allergique**
 - **Existence de cellules T effectrices spécifiques d'allergènes**
 - **Mais excès relatif en Th1 (IFN γ et IL10) et Tregs FoxP3+**

Van Orvetvelt L. et col. J Immunol 2008; 180:4514-22

Massemier E. et col. Allergy. 2008;63:1202-10

**Quel impact de la
désensibilisation par voie sous
cutanée sur les Tregs?**

**Desensibilisation
au venin
d'abeille :
induction de Tregs
spécifiques de
l'allergène**

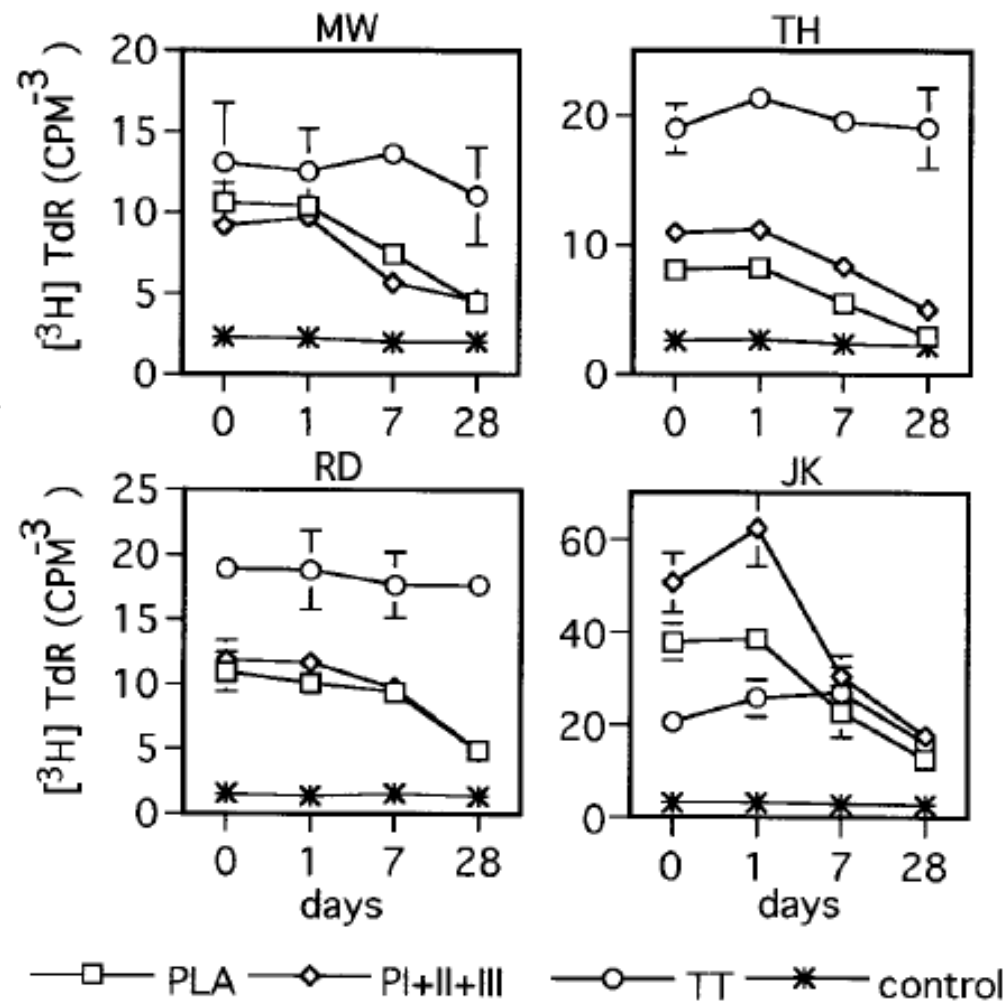
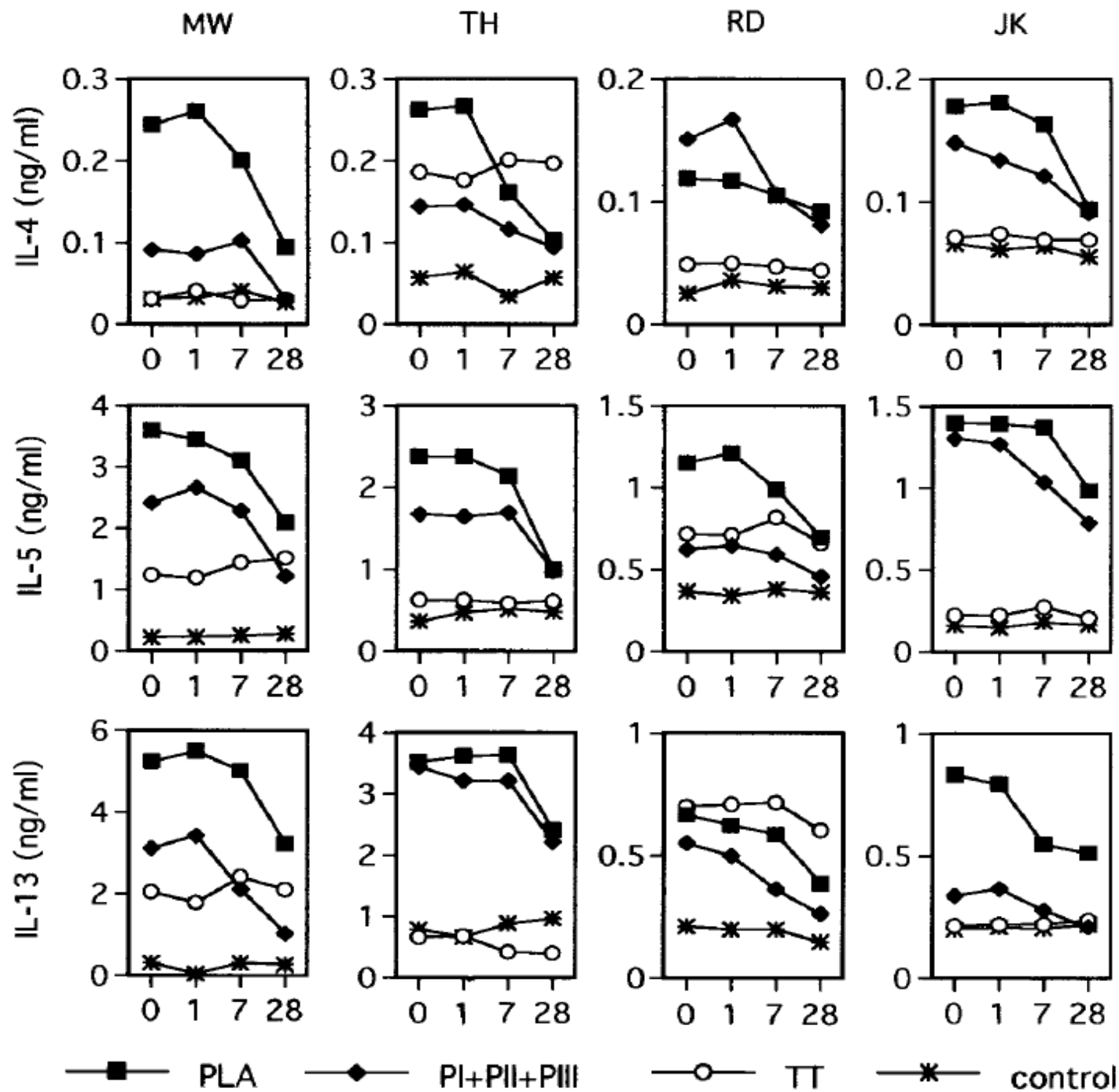


Figure 1. Changes of specific proliferative responses in PBMC during BV-SIT. PBMC of four BV-allergic patients were stimulated with PLA, three PLA T cell epitope-containing peptides (PI + II + III) or control Ag (TT) before and after 1, 7, and 28 d of BV-SIT. $[^3\text{H}]$ Thymidine incorporation was measured after 7 d. Results shown are mean \pm SD of triplicate cultures. Proliferation to PLA and the PI + PII + PIII mixture decreased significantly after 7 d ($P < 0.05$) and fully after 28 d ($P < 0.001$). The TT-specific proliferation remained at initial levels.



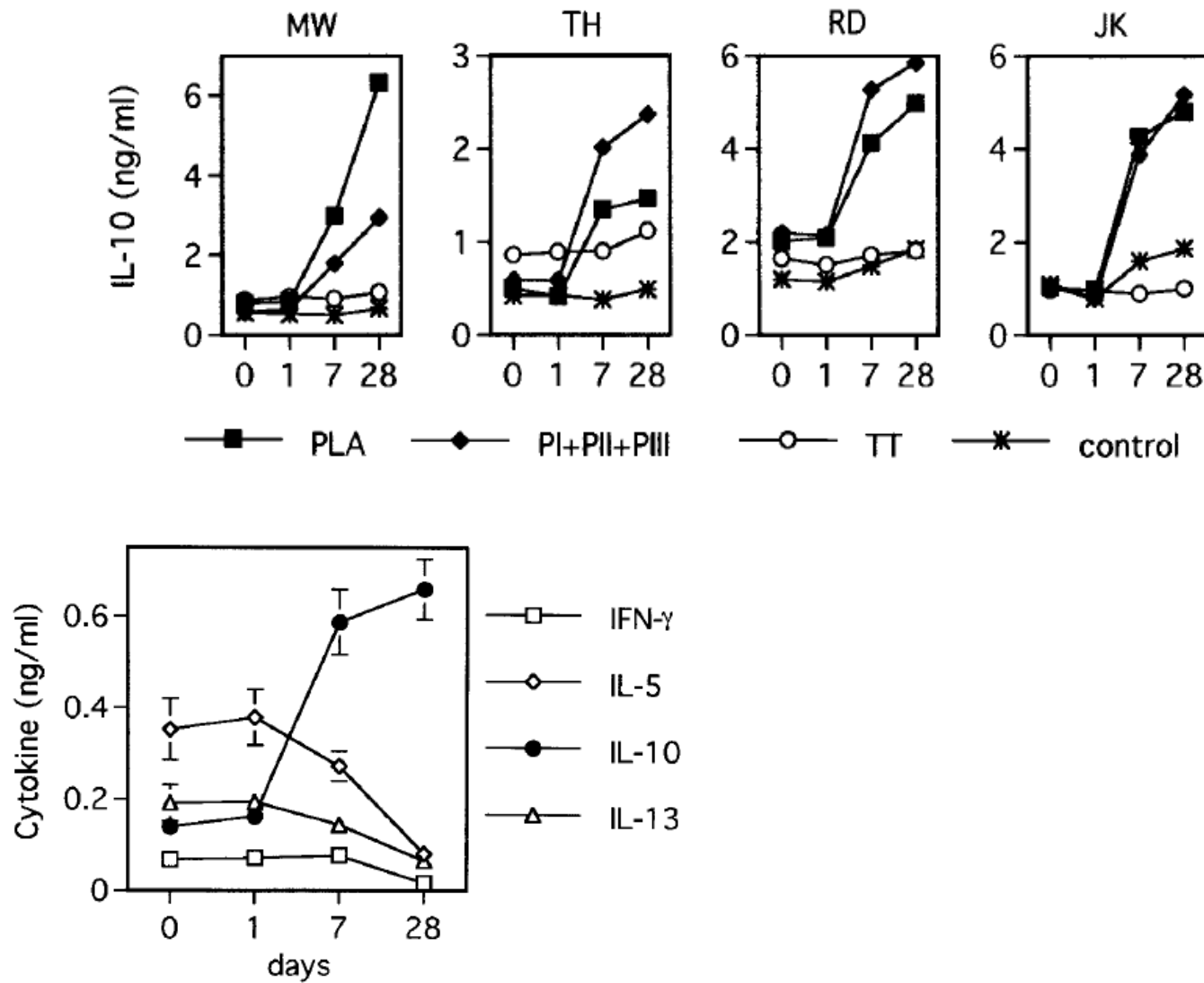


Figure 2. Changes of cytokine production in PBMC cultures during BV-SIT. PBMC were stimulated with PLA, before and after 1, 7, and 28 d of BV-SIT. Cytokines were determined in supernatants taken after 5 d of culture. IL-5, IL-13, and IFN- γ decreased continuously, while simultaneously IL-10 increased. Results shown are mean \pm SD of triplicate cultures. Similar results are obtained in eight other BV-SIT patients.

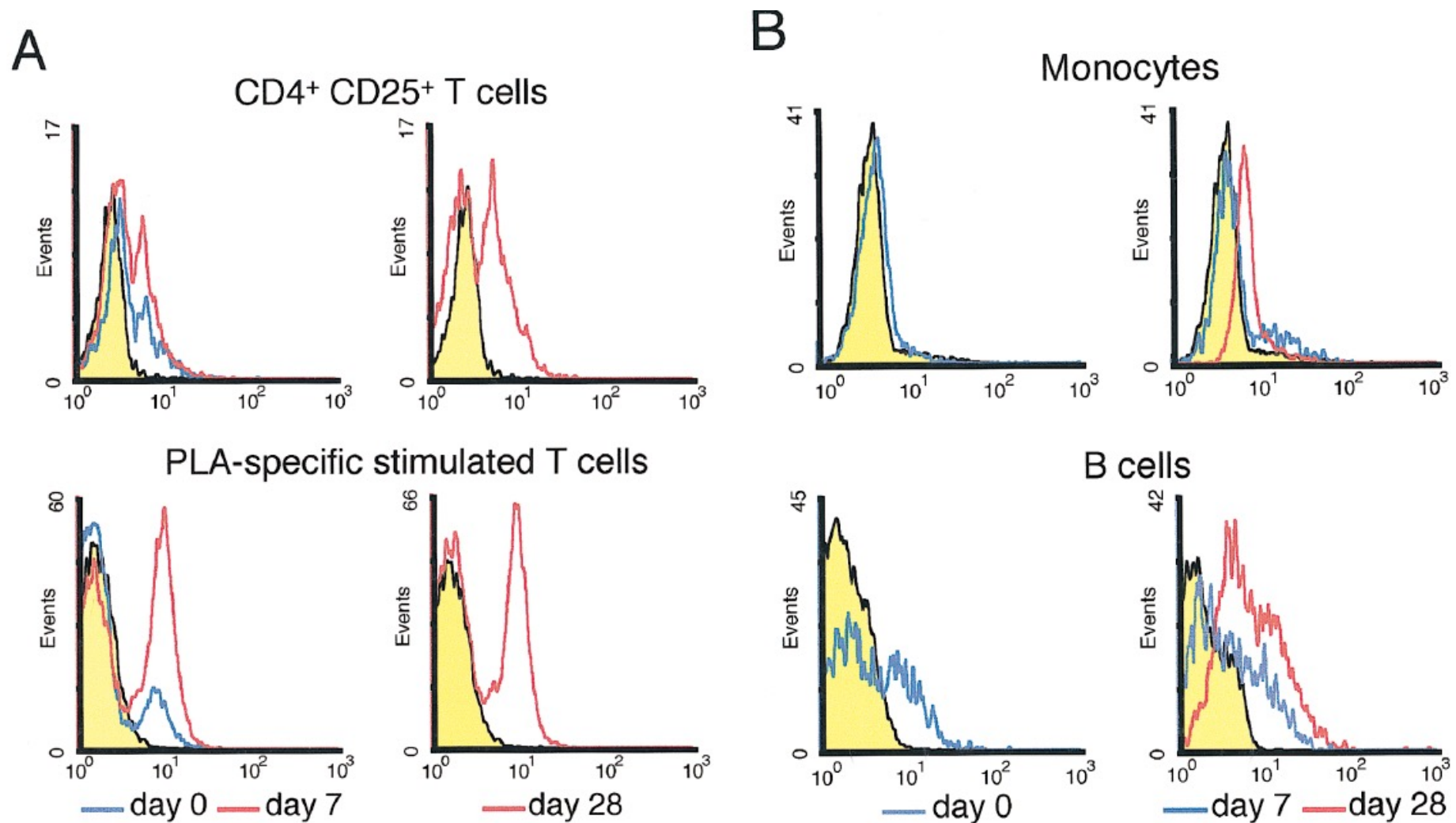


Figure 4. Intracytoplasmic IL-10 content of T cells, monocytes, and B cells during BV-SIT. Immediately after isolation, PBMC were stained for surface markers CD4, CD25, CD14 (monocytes), and CD19 (B cells), then fixed, permeabilized, and counterstained for intracytoplasmic IL-10. (A) Intracytoplasmic IL-10 content in CD4⁺CD25⁺ T cells was significantly increased after 7 d and continued to increase during 28 d of BV-SIT. To determine changes in IL-10 content of PLA-specific T cells, PLA-stimulated PBMC were cultured for 10 d and T cells were restimulated with an anti-CD3/anti-CD28 mixture in the presence of monensin for 5 h. The yellow area represents the isotype control antibody. The IL-10 content of T cells was significantly increased already after 7 d of BV-SIT. (B) Intracytoplasmic IL-10 content of monocytes and B cells was detected from PBMC. CD14⁺ monocytes and CD19⁺ B cells were gated and intracytoplasmic IL-10 was determined. IL-10 content in monocytes and B cells only increased after 28 d of BV-SIT. Similar intracytoplasmic IL-10 pattern was obtained in two other BV-SIT patients.

TABLE II. Functions of IL-10 and TGF- β

Cell type	IL-10	TGF- β
Immature DCs	Inhibits DC maturation, leading to reduced MHC class II and costimulatory ligand expression Inhibits antigen presentation for stimulation of T-cell proliferation and cytokine production Inhibits proinflammatory cytokine secretion	Promotes Langerhans cell development Inhibits DC maturation and antigen presentation Downregulates Fc ϵ RI expression on Langerhans cells
T cells	Suppresses allergen-specific effector T-cell subsets Blocks B7/CD28, ICOS, and CD2 costimulatory pathways on T cells	Inhibits proliferation, differentiation, and effector function of T _H 1 and T _H 2 cells Promotes T _H 17 and Treg cells
B cells and immunoglobulins	Enhances survival Promotes IgG production, particularly IgG ₄	Inhibits B-cell proliferation Induces apoptosis of immature or naive B cells Inhibits most immunoglobulin class-switching
IgE CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ Treg cells	Suppresses allergen-specific IgE Indirect effect on generation	Suppresses allergen-specific IgE Upregulates FOXP3 Promotes inducible FOXP3 Treg cell generation in the periphery
IL-10-T _R 1 cells	Promotes IL-10-Treg induction	Can promote IL-10 synthesis
Monocytes/macrophages	Inhibits proinflammatory cytokine production and antigen presentation	Inhibits scavenger and effector functions, including proinflammatory cytokine production and antigen presentation Promotes chemotaxis
Eosinophils	Inhibits survival and cytokine production	Chemoattractant for eosinophils
Mast cells	Inhibits mast cell activation, including cytokine production	Promotes chemotaxis Variable effects on other functions Might inhibit expression of Fc ϵ R
Neutrophils	Inhibits chemokine and proinflammatory cytokine production	Chemoattractant for neutrophils

IL-10 est l'un des facteurs humoraux de la tolérance

- **IL-10 : Produite par Mo, Tregs et Bregs**
 - Induit les DC tolérogènes
 - Anti inflammatoire sur les réponses cellulaires (LTh1, LTh2, Mastocytes, baso, eosino,...)

Gri G, Immunity 2008

- Réponses IL-10 chez les non allergiques et les patients répondeurs à la désensibilisation

Jutel M, Eur J Immunol 2003

Meiler F, J Exp Med 2008

- Induit commutation IgG4 plutôt qu'IgE

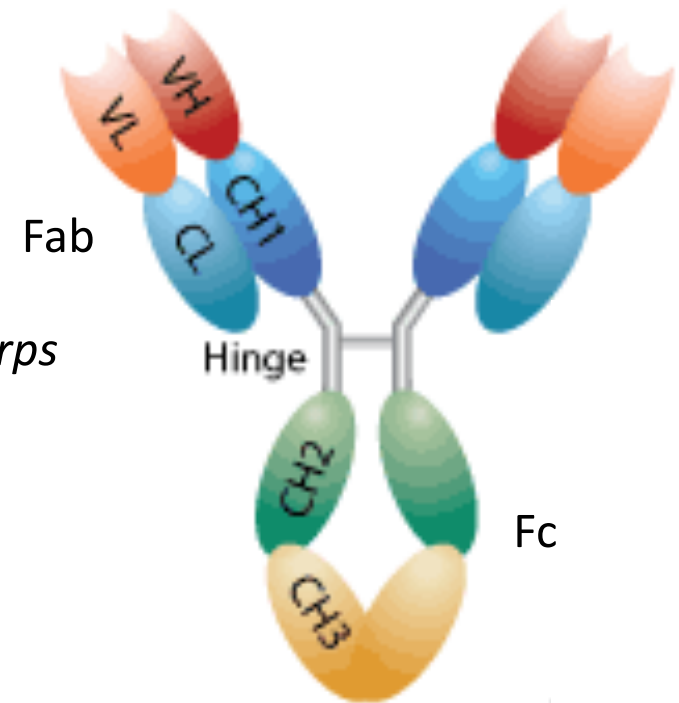
Meiler F, Allergy 2008

**L'ITS induit des IgG4 spécifiques de
l'allergène**

IgG4: second marqueur humoral de la tolérance

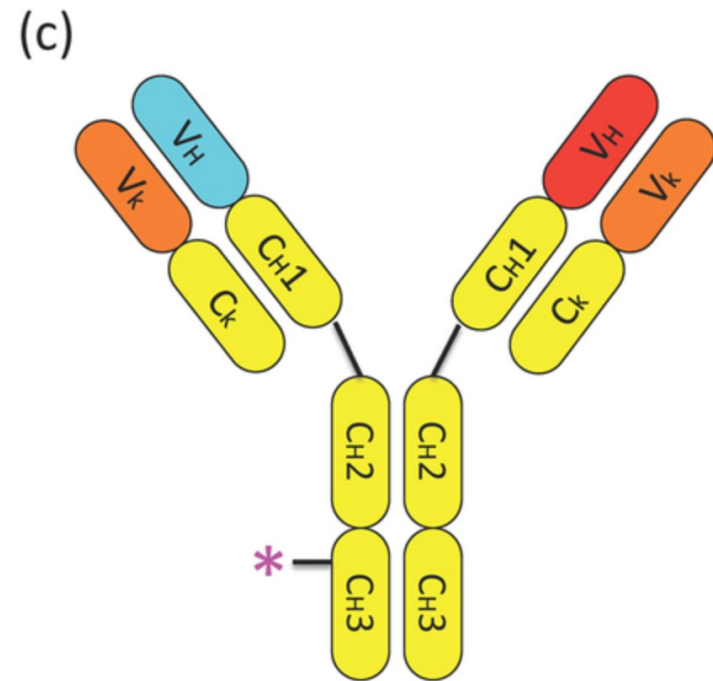
- **IgG4 : produites par les LB**
 - 5% des IgG chez individu sain
 - **Propriété du fragment Fc:** faible interaction avec les FcR (présence d'un aa spécifique), moins d'ADCC

Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps



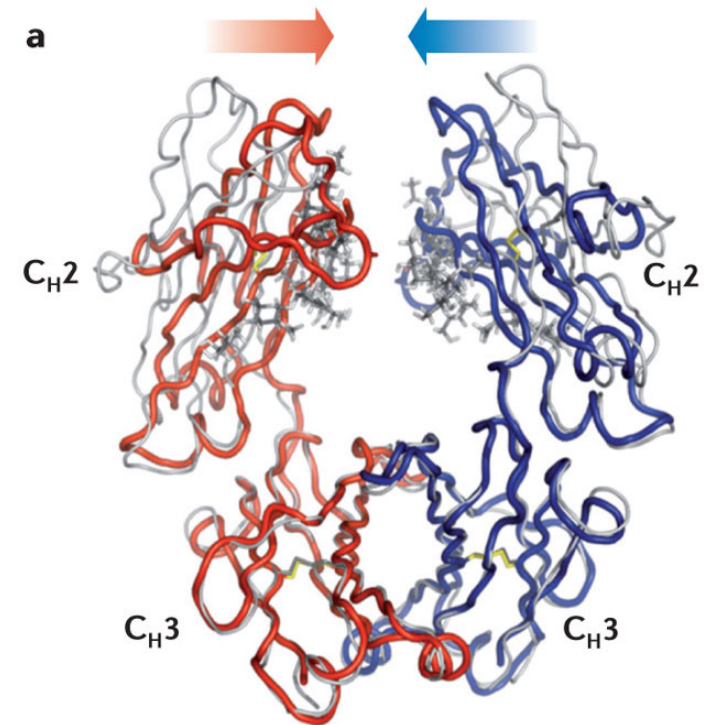
IgG4: second marqueur humoral de la tolérance

- **IgG4 : produites par les LB**
 - 5% des IgG chez individu sain
 - **Propriété du fragment Fc:** faible interaction avec les FcR (présence d'un aa spécifique), moins d'ADCC
 - **Molécule dynamique:** échange d'un demi fragment Fab = Ac bispécifique, difficulté à former des CIC et développer une réponse immune



IgG4: second marqueur humoral de la tolérance

- **IgG4 : produites par les LB**
 - 5% des IgG chez individu sain
 - **Propriété du fragment Fc:** faible interaction avec les FcR (présence d'un aa spécifique), moins d'ADCC
 - **Molécule dynamique:** échange d'un demi fragment Fab = Ac bispécifique, difficulté à former des CIC et développer une réponse immune
 - **Sialylation du fragment Fc:** régulation des fonctions pro/anti-inflammatoires des IgG (via interaction FcR)



IgG désialylée → proInflammatoire
IgG sialylée → Immunosuppressive

- L'inflammation réduit expression de la 2,6 sialyltransferase par plasmocytes
- ITS → sialylation des IgG

IgG4: second marqueur humoral de la tolérance

- **IgG4 : produites par les LB**
 - **Compétition des IgE pour lier l'allergène et se lie aux récepteurs inhibiteurs de l'activation du mastocyte et du basophile**

Aalberse RC, Clin Exp Allergy 2009

IgE and allergen-specific immunotherapy-induced IgG₄ recognize similar epitopes of Bet v 1, the major allergen of birch pollen

N. Groh¹, C. S. von Loetzen², B. Subbarayal³, C. Möbs⁴, L. Vogel¹, A. Hoffmann¹, K. Fötisch¹, A. Koutsouridou¹, S. Randow¹, E. Völker¹, A. Seutter von Loetzen¹, P. Rösch², S. Vieths¹, W. Pfützner⁴, B. Bohle² and D. Schiller¹

¹Division of Allergology, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany, ²Department of Biopolymers, University of Bayreuth, Bayreuth, Germany, ³Department of Pathophysiology and Allergy Research and Christian Doppler Laboratory for Immunomodulation, Medical University of Vienna, Vienna, Austria and

⁴Department of Dermatology and Allergology, Philipps University Marburg, Marburg, Germany

Les IgG4 reconnaissent les mêmes épitopes allergéniques que les IgE, ce qui participe à la compétition entre IgG4 et IgE

IgG4: second marqueur humoral de la tolérance

- **IgG4 : produites par les LB**
 - **Compétition des IgE pour lier l'allergène et se lie aux récepteurs inhibiteurs de l'activation du mastocyte et du basophile**

Aalberse RC, Clin Exp Allergy 2009
 - **Réponses IgG4 (et IgA, IgG1) chez le non allergique**

Pereira EA, Allergy 2005
 - **Augmentation des réponses IgG4 chez le répondeur à la désensibilisation**

Uermosi C, JACI 2010
 - ***Pourtant : pas de corrélation entre les taux d'IgG4 et la réponse à la désensibilisation dans certaines études***

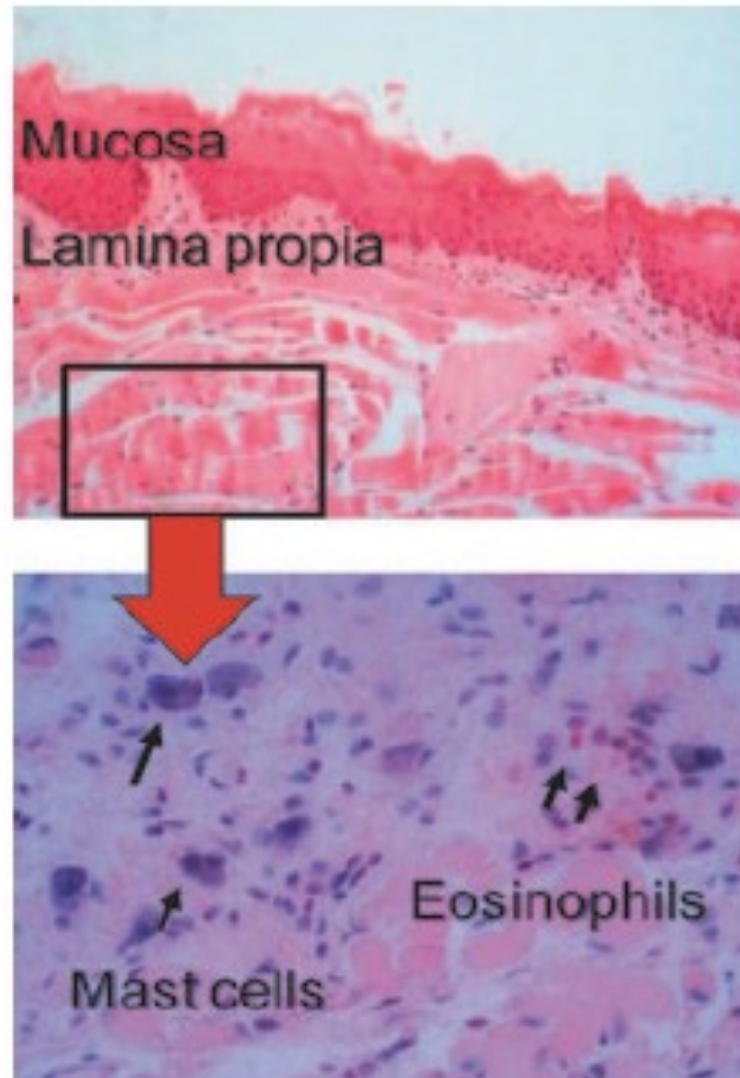
Particularités de l'ITS sublinguale

**Rôle des cellules de la muqueuse
buccale**

Comment sont les DC de la cavité buccale ?

- **Muqueuse: Cellules de Langerhans « plutôt » tolérogènes**
- **Plus en dessous : DC Myeloides « plutôt » pro-inflammatoires**
- **Sous muqueuse : pDC « plutôt » tolerogènes**
- **Ce qui passe SUR la muqueuse orale va donc être perçu en tout premier lieu comme « à tolérer »**

Autres cellules de l'immunité présentes dans la muqueuse buccale



Mastocytes :

Assez superficiels (prurit ou oedeme locale / ITS)

Moins nombreux que dans la peau

Eosinophiles : pro inflammatoires

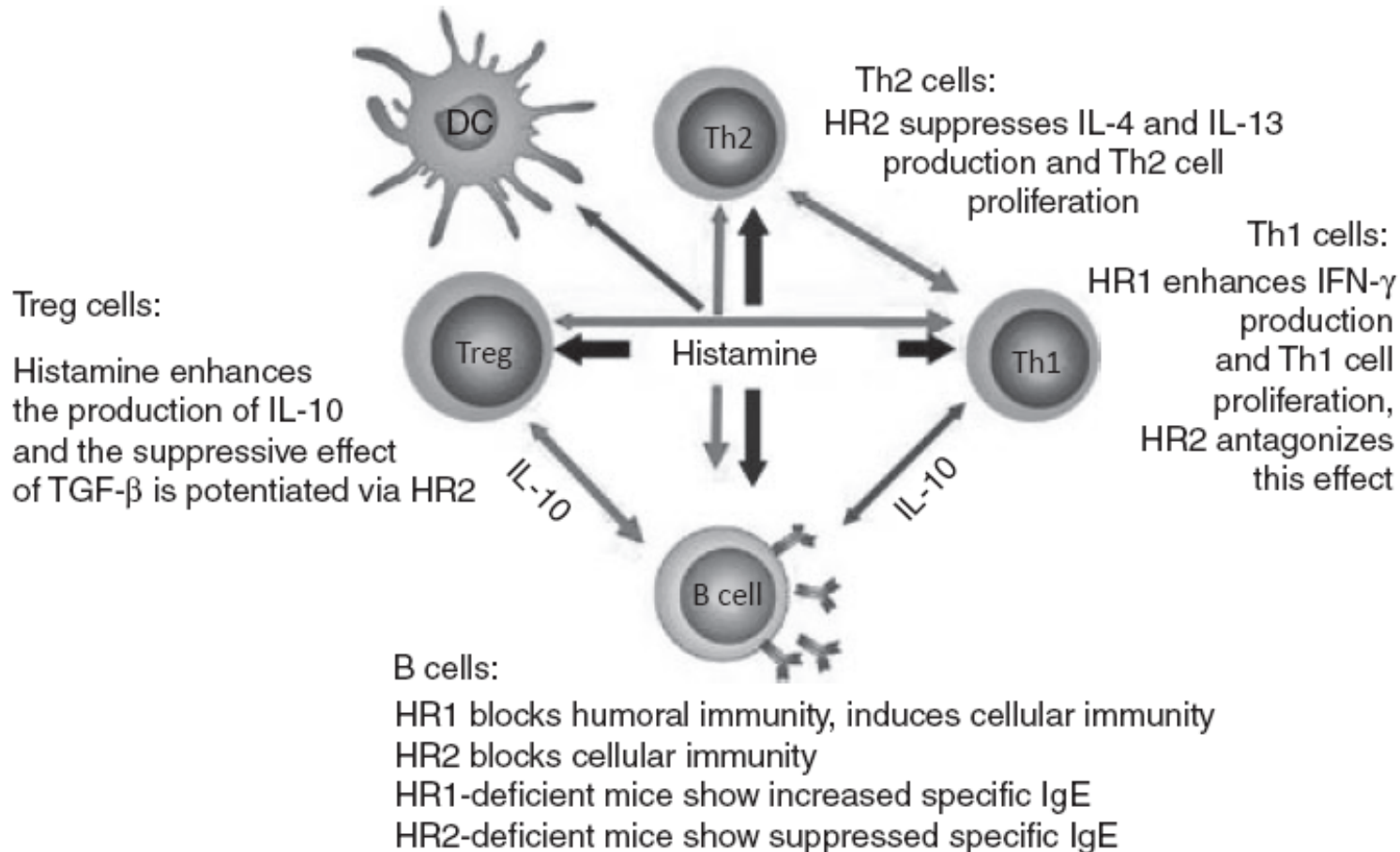
- **En théorie, il semble donc important de garder l'allergène sous la langue quelques minutes (cibler les Langerhans)**
- **Si plaie dans la bouche : risque de réaction locale plus fréquente et peut être aussi perte d'efficacité de l'induction de tolérance car passage trop rapide à travers la muqueuse**

Les mastocytes ne sont (d'ailleurs) pas inutiles pour induire la tolérance

Dendritic cells:

HR1 increases antigen-presenting capacity and Th1 priming. HR2 induces IL-10 production, suppresses antigen-presentation and aids development of IL-10-secreting T cells

H4R is functionally expressed and activate skin DC

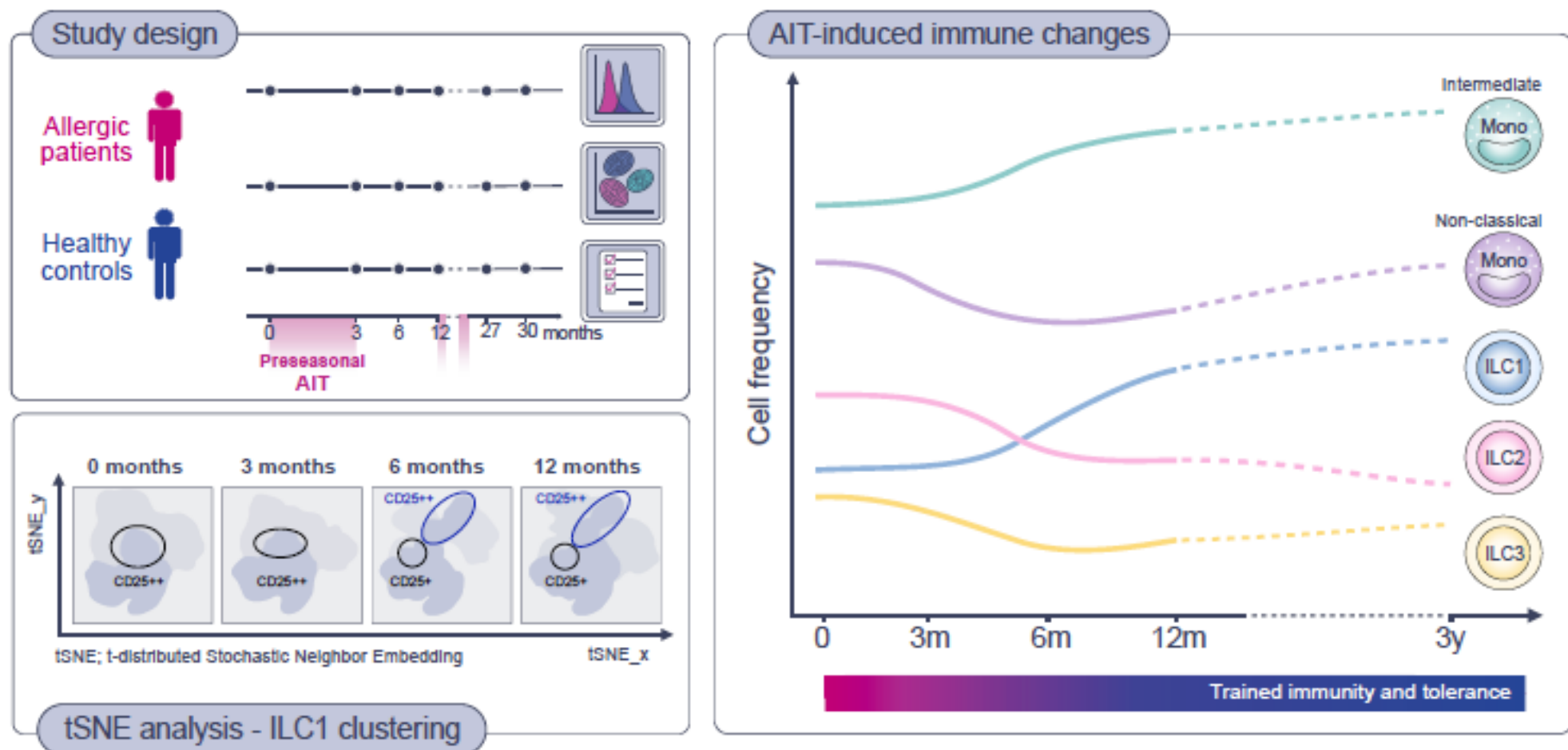


Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy

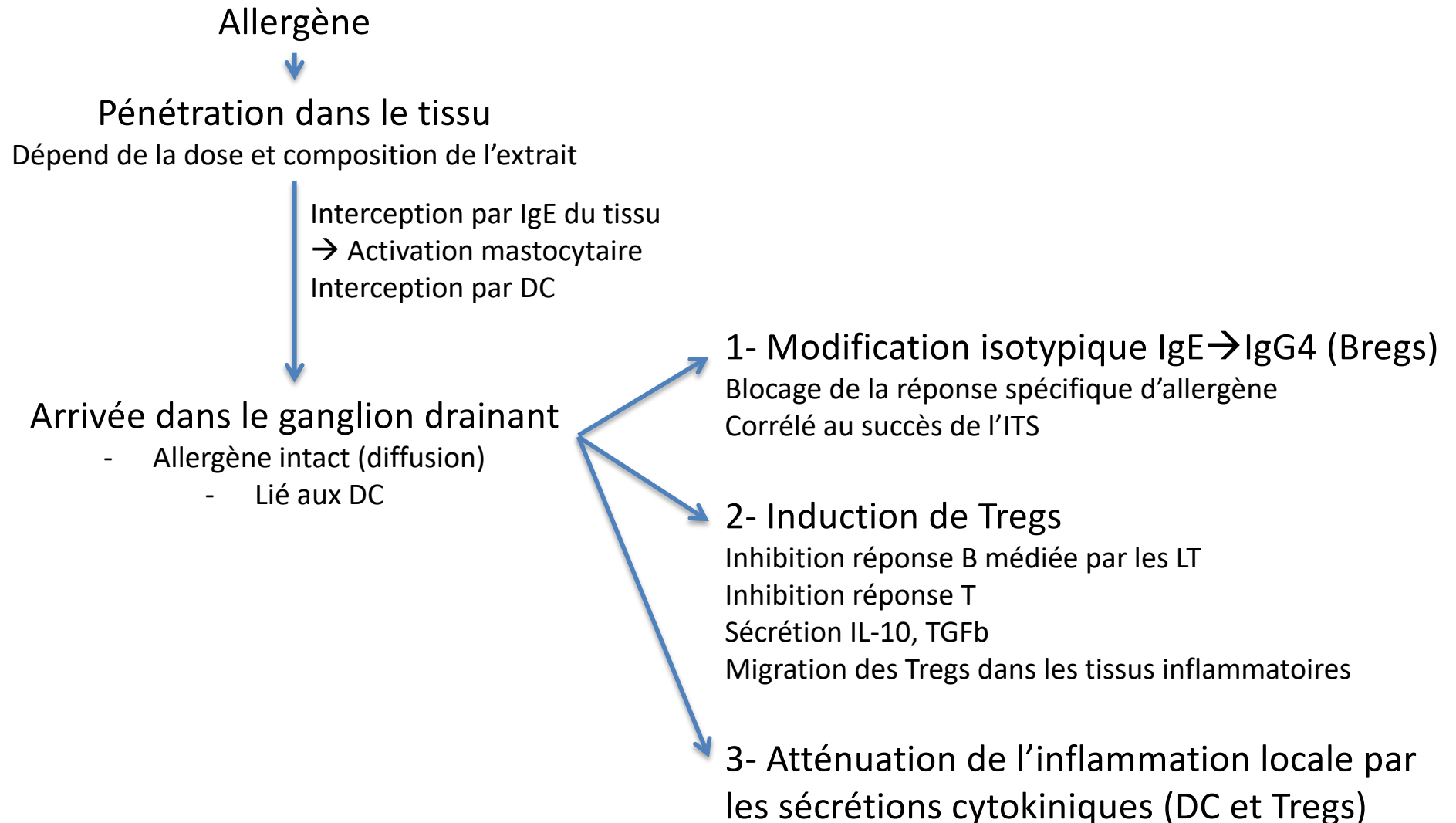
Check for updates



Trained immunity and tolerance in innate lymphoid cells, monocytes, and dendritic cells during allergen-specific immunotherapy

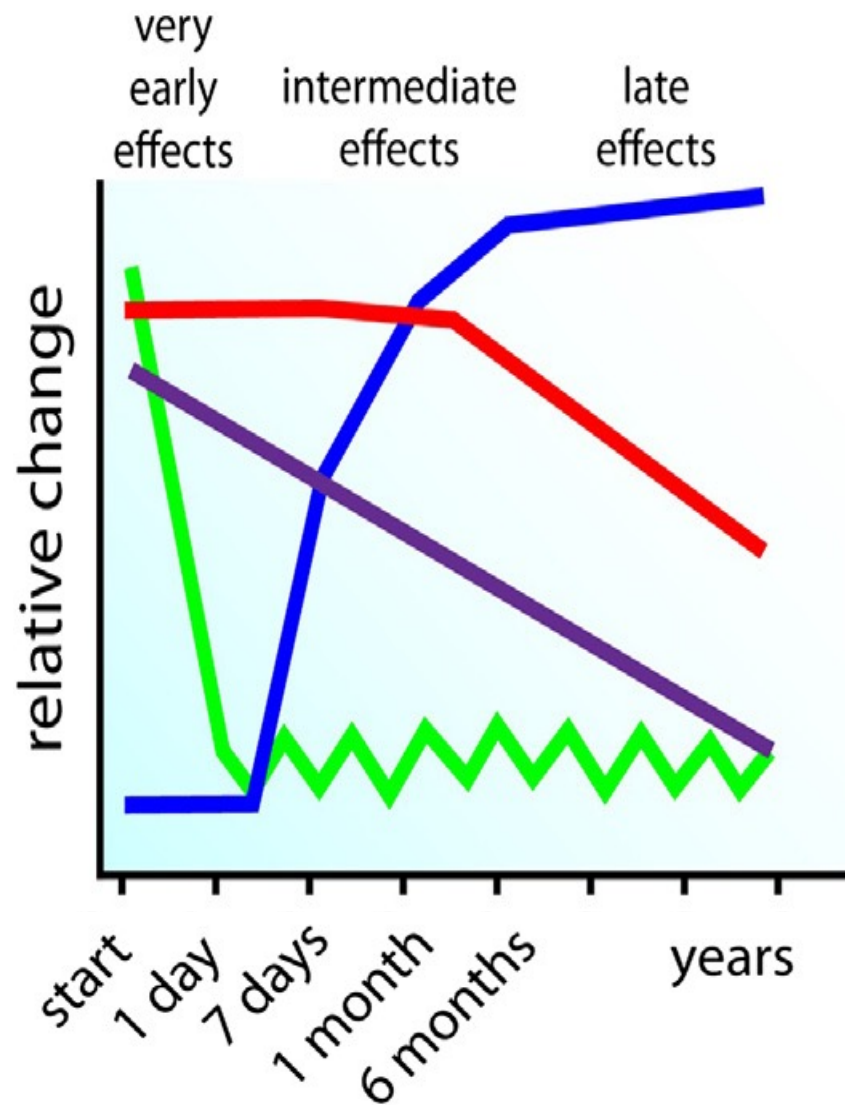


Mécanismes de l'ITS: en résumé



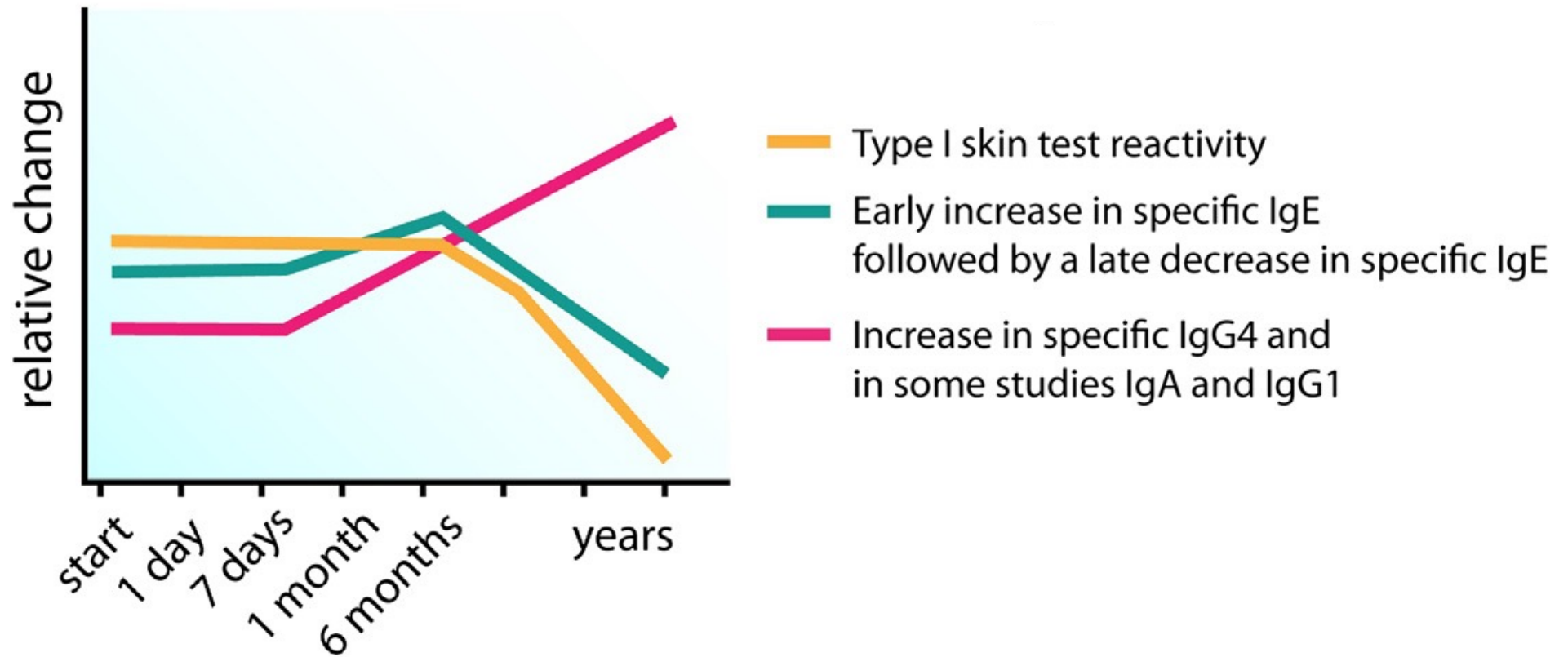
3. Les faits

Modifications immunologiques pendant l'ITS (1)



- █ Very early basophil tolerance
early decrease in mast cell and basophil activity for systemic anaphylaxis
- █ Induction of Treg and Breg cells
suppression of Th2-Th1 cells
- █ Decreased allergen-specific lymphocyte proliferation
- █ Decreased numbers of tissue mast cells and eosinophils and release of their mediators in nasal mucosal biopsies of allergic rhinitis patients. Decreased skin late-phase response in parallel to decreased lymphocyte and eosinophil infiltration

Modifications immunologiques pendant l'ITS (2)



Bénéfices cliniques de l'ITS

Nombreuses méta-analyses et revues Cockrane réalisées : un exemple

Table 2. HDM-SCIT in children and adults.

Authors	Year	Age	Active/ Placebo	Allergen	Duration years	Disease	Main positive results	Other findings
Ameal <i>et al.</i> [36]	2005	Adults	32/31	Der p	1	RA	Reduction of symptoms and medication usage	Increased QoL and decreased sBHR
Garcia-Robaina <i>et al.</i> [37]	2006	Adults	32/32	Der p, Der f	1	RA	Reduction of asthma, rhino-conjunctivitis symptoms and medication usage	Increased QoL and decreased sBHR
Blumberga <i>et al.</i> [38,40]	2006	Adults	26/28	Der p	3	A	No change of symptoms/ rescue medication and reduction of ICSs usage	Decreased sBHR
Wang <i>et al.</i> [39]	2006	Children and Adults	64/65	Der p	1	RA	Reduction of asthma symptoms and medication usage	No change in lung function
Yukselen <i>et al.</i> [34]	2012	Children	10/10	Der p, Der f	1	RA	Reduction of asthma and rhinitis symptoms and medication usage	Decreased in specific nasal and bronchial hyperreactivity

Der P: *Dermatophagoides pteronyssinus*; Der F: *Dermatophagoides farina*; QoL: Quality of life; RA: Rhinitis-asthma; SCIT: Subcutaneous immunotherapy; sBHR: Specific bronchial hyperreactiveness.

Bénéfices cliniques de l'ITS

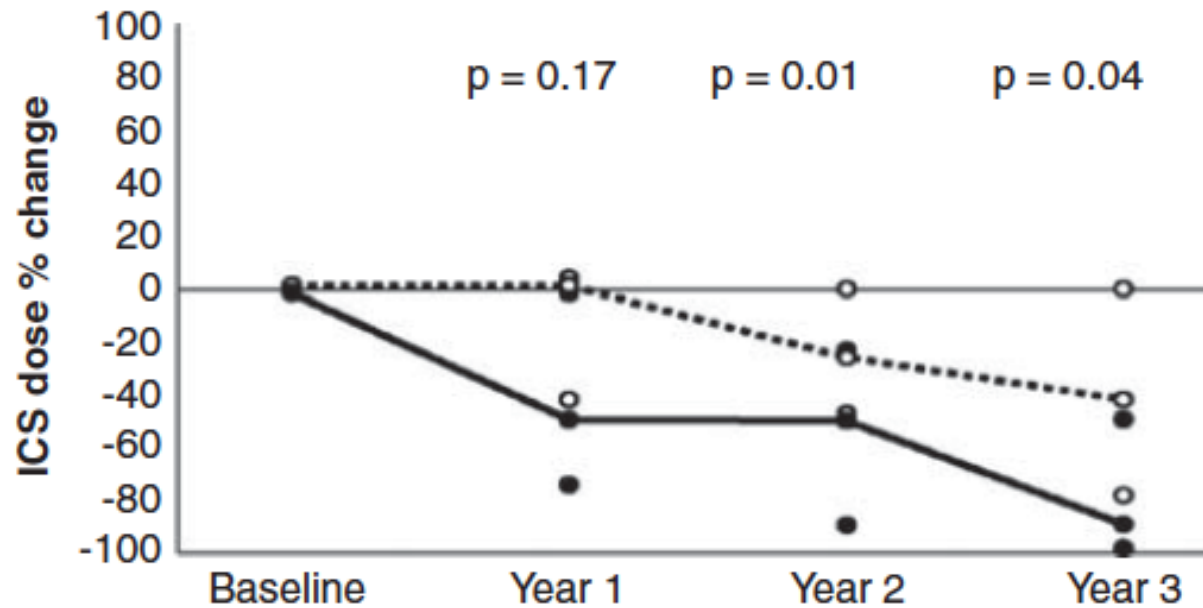


Figure 1. Illustration of median percentage reduction of inhaled steroids in patients with moderate persistent asthma, active -●-, -○- placebo.

Adapted from [38].

- Evaluation indirecte de l'efficacité: la consommation de corticostéroïdes inhalés (ICS) diminue

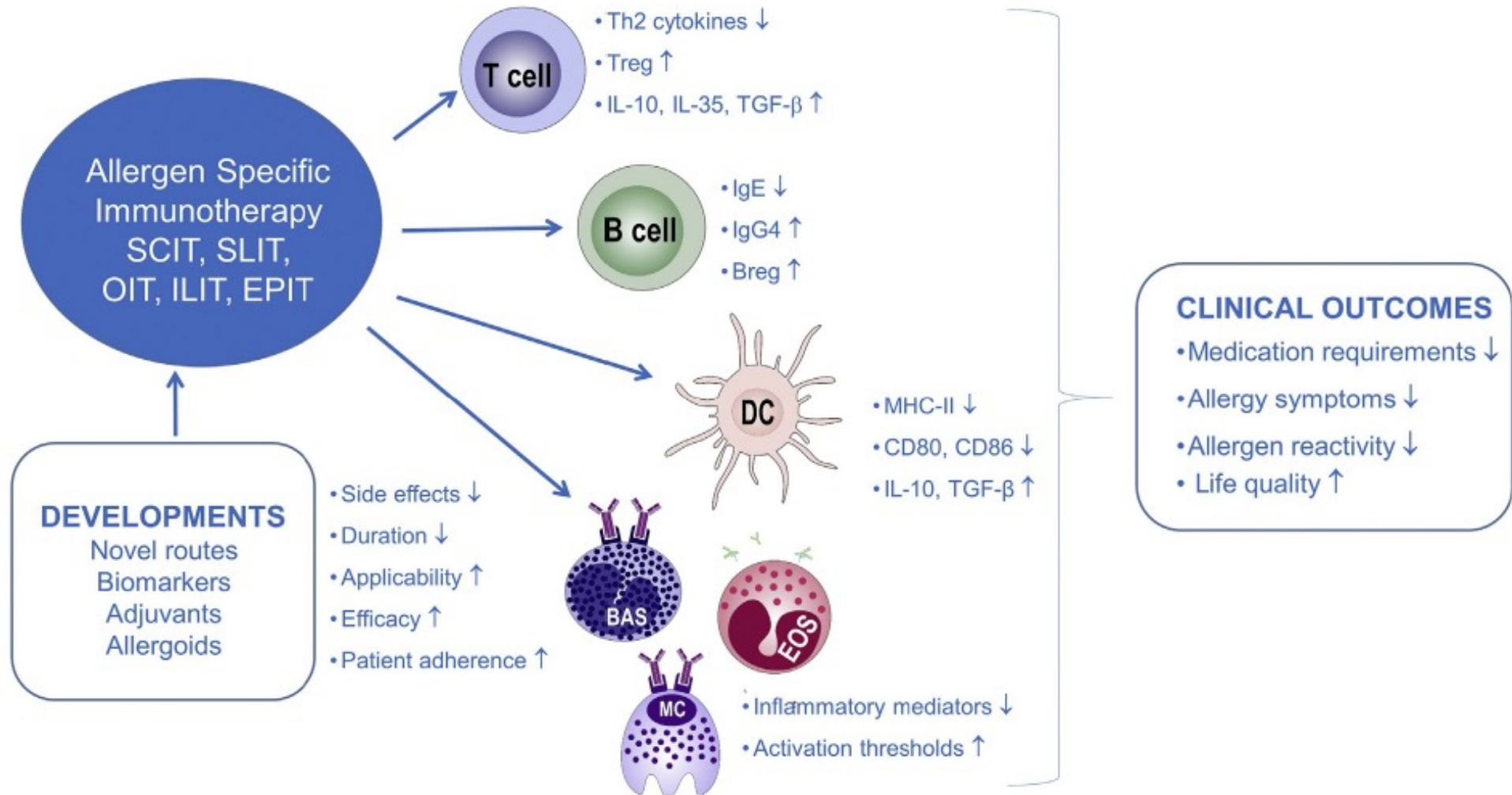
Bénéfices cliniques de l'ITS

Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases

- **Conclusion: Meta-analyses provide unequivocal evidence of the efficacy of SCIT and SLIT for certain allergen sources and age groups.**
- Data from controlled studies differ in terms of scope, quality and dosing regimens and require product-specific evaluation.

Mécanismes de l'ITS: conclusion

U.C. Kucuksezer et al. / *Allergy International* 69 (2020) 549–560



Conclusion : SIT

- Only validated curative treatment for type I allergic hypersensitivity (respiratory)
- Long procedure requiring good patient compliance
- Mechanisms better understood, importance of Tregs, Bregs and IgG4
- New SIT strategies under development