



**FACULTÉ DE MÉDECINE D'ALGER**

**Module d'Immunologie**

# **Immunothérapie**

# **Immunosuppression**

**Pr. Kamel DJENOUHAT**  
**Professeur en Immunologie**  
**Chef du Laboratoire Central de Biologie**  
**EPH Rouiba**

**Dr. Mounira BENIDIR**  
**Maître Assistante en Immunologie**  
**Chef du Laboratoire d'Auto-Immunité**  
**Institut Pasteur d'Algérie**

**3<sup>ème</sup> Année de Médecine**  
**Année Universitaire**  
**2021 - 2022**

# PLAN

- I. Introduction**
- II. Vaccins et adjuvants**
- III. Anticorps thérapeutiques et protéines de fusion**
- IV. Immunothérapie cellulaire**
- V. Immunosuppresseurs**
- VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène**

# **I. Introduction**

# I. Introduction

L'**immunothérapie** ou **immuno-intervention** consiste à administrer des **substances biologiques** stimulant le système immunitaire d'un individu afin de :

- **Protéger** cet individu contre une maladie donnée en instaurant une immunité spécifique.
- **Moduler** la réponse immunitaire (RI) en cas d'exacerbation (états d'hypersensibilité, cancers ou maladies auto-immunes).

## **II. Vaccins & Adjuvants**

## II. Vaccins & Adjuvants

- **Vaccination** → Processus consistant à stimuler la RI adaptative d'un individu en l'exposant à des formes **non pathogènes** de micro-organismes ou certains de leur composant.
- Dans un vaccin, la substance active est un **immunogène**.
- La vaccination peut être à visée :
  - **Prophylactique** ;
  - **Thérapeutique** → entrant dans la PEC de patients chroniques atteints de cancers, de MAI ou de maladies infectieuses.

## II. Vaccins & Adjuvants

RI post-vaccinale classique : Anticorps neutralisants

- **Vaccin** → But principal : **Protection** contre une maladie infectieuse.
- Ceci se passe le plus souvent par l'induction d'Ac « **Neutralisants** » qui persistent ± longtemps dans le sérum des patients.
- Cette réponse humorale spécifique est mesurable et peut être utilisée pour savoir si un sujet est vacciné efficacement (sérologies pour les vaccins contre l'hépatite B ou le tétanos).

## II. Vaccins & Adjuvants

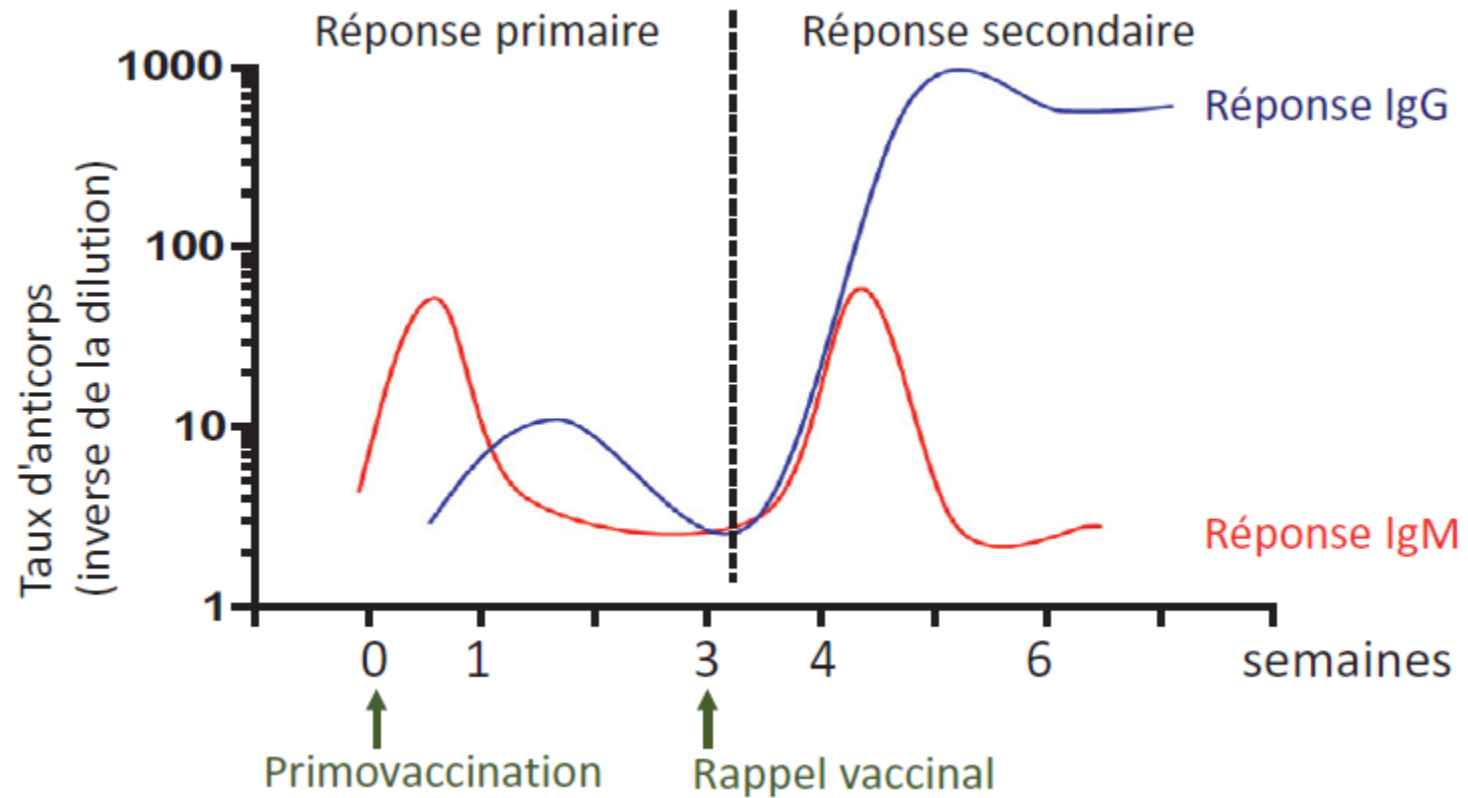
### Cinétique des réponses immunitaires post-vaccinales

- Lors de la première exposition à un Ag vaccinal, la RI est lente et peu spécifique, s'exprimant par la production d'IgM.
- Lors de nouveaux contacts avec l'Ag, le délai de réponse se raccourcit et les Ac atteignent des taux beaucoup plus élevés → Ac d'isotype IgG dont la spécificité est beaucoup plus grande.



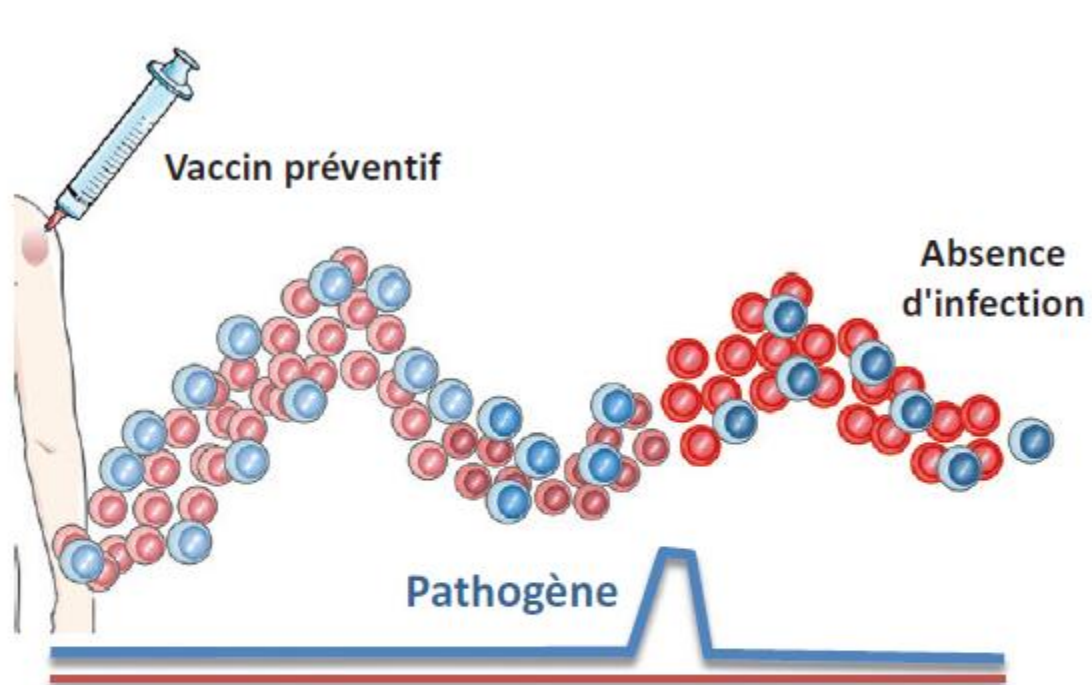
## II. Vaccins & Adjuvants

### Cinétique des réponses immunitaires post-vaccinales



## II. Vaccins & Adjuvants

### Cinétique des réponses immunitaires post-vaccinales

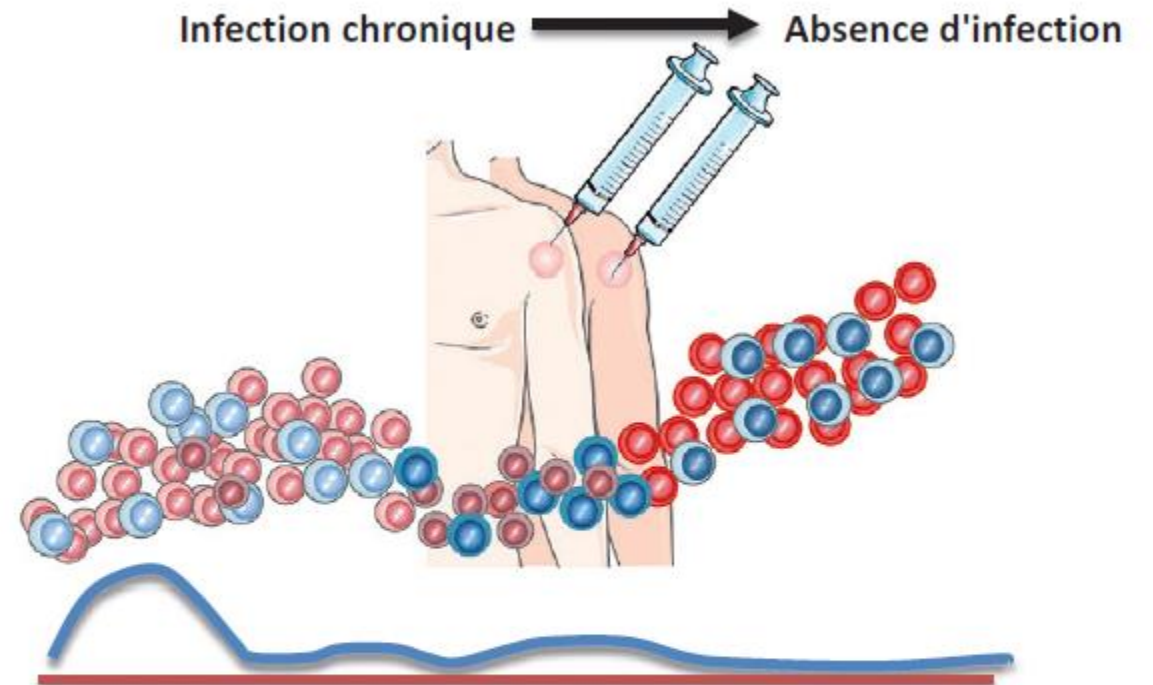


Expansion des  
Lymphocytes T/B  
effecteurs

Génération de  
Lymphocytes T/B  
mémoires

Ré-expansion des  
Lymphocytes T/B  
effecteurs

**Vaccination prophylactique**



Expansion des  
Lymphocytes T/B  
effecteurs

Persistance des  
Lymphocytes T/B  
spécifiques

Ré-expansion des  
Lymphocytes T/B  
effecteurs

**Vaccination Thérapeutique**

## II. Vaccins & Adjuvants

### Types de vaccins

Type de Vaccins	Exemples	Type de protection
Vaccins vivants atténués	BCG, Choléra, Fièvre jaune Grippe (intranasal) Oreillons Poliomyélite oral (Sabin) Rotavirus Rougeole Rubéole Typhoïde oral Varicelle	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins inactivés	Coqueluche, Grippe (injectable) Hépatite A Poliomyélite (Salk) Rage	Réponse anticorps Réponse T CD4+
Vaccins sous-unités (antigène)	Anatoxine tétanique Anatoxine diphtérique	Réponse anticorps
Vaccins sous-unités	HPV	Réponse anticorps Réponse à médiation cellulaire
Vaccins synthétiques	Hépatite B (protéine recombinante) Pneumocoque (Pneumo23)	Réponse anticorps
Vaccins conjugués	Haemophilus influenzae Pneumocoque (Prevnam)	Réponse anticorps dépendante des LT auxiliaires

## **II. Vaccins & Adjuvants**

### **Modes de production des différents types de vaccins**

- 1. Vaccin inactivé par la chaleur ;**
- 2. Vaccin inactivé par un agent chimique ;**
- 3. Vaccin vivant atténué ;**
- 4. Vaccin sous-unité (anatoxine).**

## II. Vaccins & Adjuvants

### Modes de production des différents types de vaccins

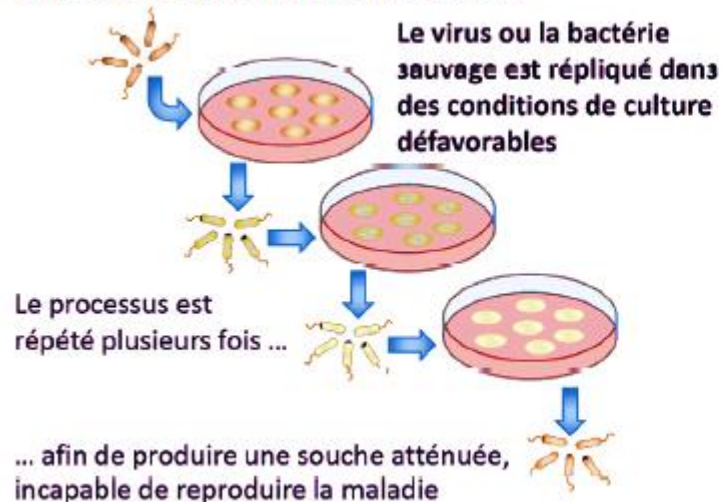
A) Fabrication d'un vaccin inactivés (Chaleur)



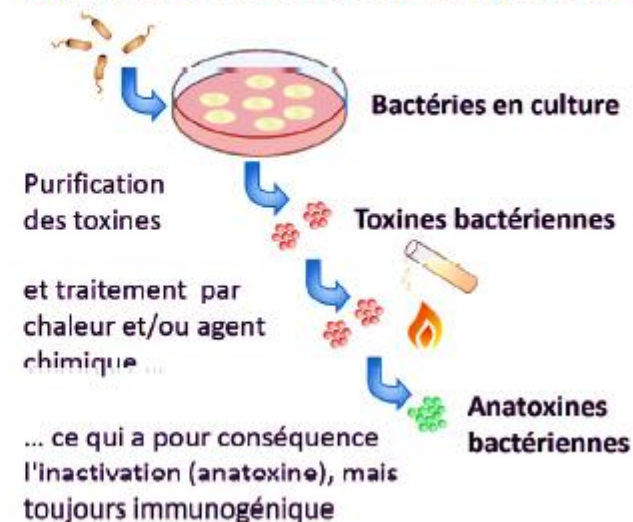
B) Fabrication d'un vaccin inactivés ((Agent chimique)



C) Fabrication d'un vaccin vivant atténué



D) Fabrication d'un vaccin sous-unité (antigène = anatoxine)



## **II. Vaccins & Adjuvants**

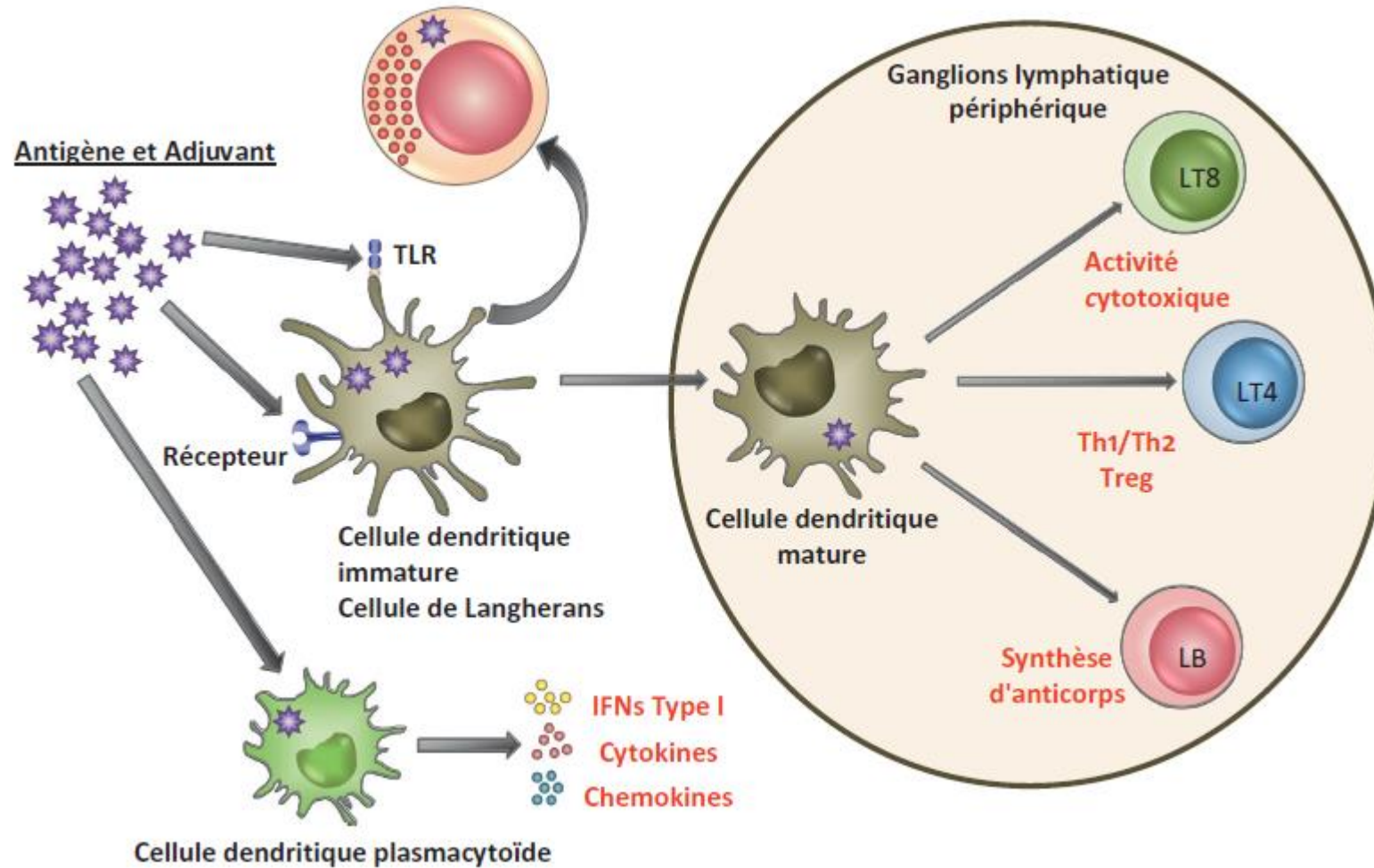
### **Mode d'action des adjuvants**

- **Les adjuvants visent globalement à :**
  - 1. Accroître l'amplitude de la réponse immune à un niveau populationnel afin de couvrir au mieux un plus grand nombre de personnes, ceci est important notamment en cas d'épidémie ;**
  - 2. Augmenter l'amplitude de la RI à un niveau individuel, ceci est nécessaire chez des patients ayant une RI non optimale : sujets immunodéprimés, sujets âgés ;**
  - 3. Réduire la quantité d'Ag vaccinaux et le nombre d'injections nécessaires.**



## II. Vaccins & Adjuvants

### Mode d'action des adjuvants



## II. Vaccins & Adjuvants

### Éradication d'un agent pathogène par la vaccination

#### Exemple des infections par le virus de la Variole et le VIH

	Variole	VIH
Infection limitée à l'Homme	Oui	Oui
Faible nombre de souches virales	Non	Non
Propriétés antigéniques constantes	Oui	Non
Infection persistante	Non	Oui
	↓	↓
	20 millions de cas en 1966 Vaccin efficace Éradication en 1977	Nécessité de stratégies multiples



# **III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de fusion**

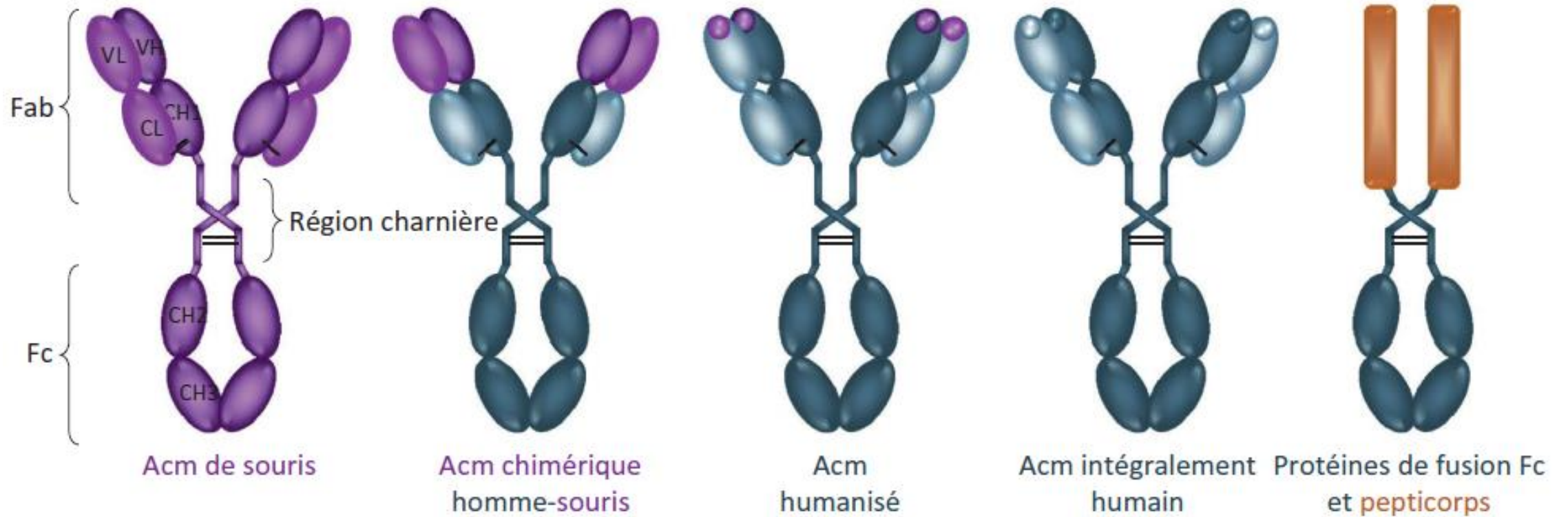
### III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

#### Ac monoclonaux et des protéines de fusion

- 1975 → Georges **Köhler** et Cesar **Milstein** (Prix Nobel en Médecine et Physiologie, 1984) :
  - Mise au point de la technologie des « **HYBRIDOMES** » ;
  - Immortaliser et faire proliférer des clones de LB murins produisant chacun un seul et unique type d'Ac → Ac **MONOCLONAUX** reconnaissant un seul épitope.

# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Structure des Ac monoclonaux et des protéines de fusion



# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Structure des Ac monoclonaux et des protéines de fusion

- Les anticorps monoclonaux **murins** (de souris), issus d'hybridomes, souffraient d'un manque d'efficacité, d'une faible demi-vie et d'une forte immunogénicité.
- L'essor des technologies de recombinaison de l'ADN (qui suppose une production de la protéine « recombinante » par des cellules-usine) a permis de :
  1. Remplacer les portions murines de l'Ac par des **portions humaines** ;
  2. Concevoir des protéines artificielles (**protéines de fusion**) comprenant une portion Fc d'IgG.

# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Structure des Ac monoclonaux et des protéines de fusion

	Acm de souris	Acm chimérique homme-souris	Acm humanisé	Acm intégralement humain	Protéines de fusion Fc et peptidocorps
Année de découverte	1975	1984	1988–1991	1994–1999	> 1999
Segment clé	-(m)omab	-ximab	-zumab	-(m)umab	-la plupart des...cept -certaines...ase -certains...stim -certains...tide -lesef...cog
Production	HYBRIDOME	TRANSFECTANTS CELLULAIRES			
Nature	Ac.MONOCLONAL	Ac. MONOCLONAL RECOMBINANT			PROTEINE DE FUSION



# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Indications croissantes

Depuis le début du XX<sup>ème</sup> siècle : Sérothérapie, immunoglobulines humaines

- Intoxications venimeuses et médicamenteuses
- Tétanos
- Allo-immunisation anti-rhésus
- Rejets de greffe

1995 : Premiers anticorps monoclonaux

- Syndromes coronariens
- Polyarthrite rhumatoïde
- Psoriasis
- Maladie de Crohn
- Lymphomes non hodgkiniens
- Cancers du seins

2000

- Spondylarthrite ankylosante
- Leucémie lymphoïde chronique
- Cancer du côlon

2005

- Sclérose en plaque
- DMLA
- Hémoglobinurie nocturne paroxystique
- Cancer ORL

2005

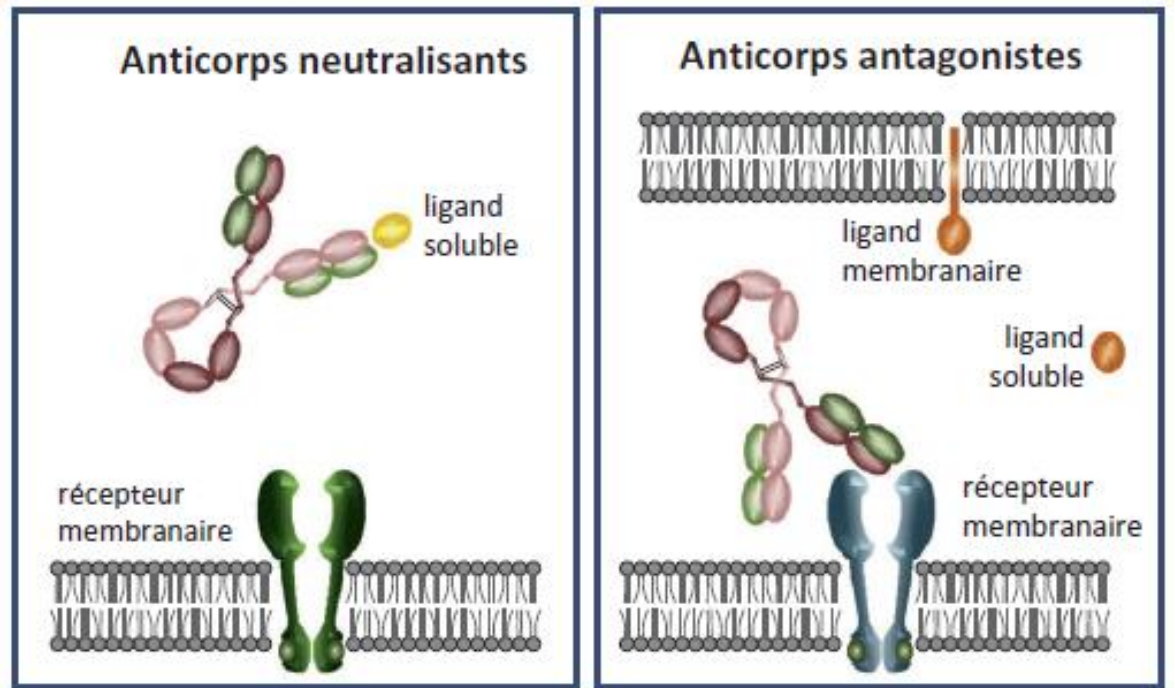
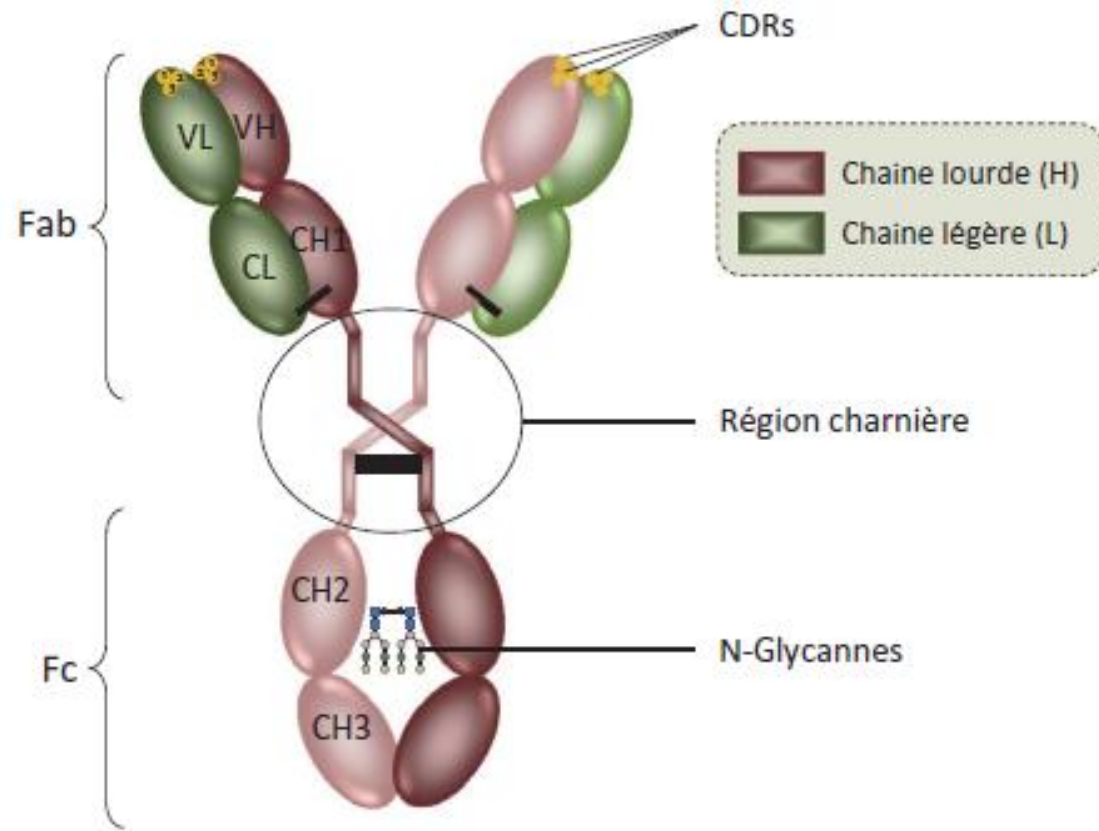
- Ostéoporose
- SHU atypique
- Mélanome
- Neuroblastome
- Métastases osseuses
- Maladie de Hodgkin

2015

- Hypercholestérolémies
- Myélome
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Cancer du poumon
- Cancer de la vessie
- Cancer de l'estomac

# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques



# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Mécanismes d'action des anticorps thérapeutiques

○ Les anticorps soit :

1. **Neutralisent** leur antigène-cible (soluble) ;
2. « **Antagonisent** » (effet antagoniste) leur récepteur membranaire *via* leur paratope, constitué des 6 régions déterminant la complémentarité (3 dans le VH et 3 dans le VL) et regroupées à l'extrémité distale du bras Fab. La portion Fc, quand elle existe, sert alors avant tout à assurer une longue demi-vie plasmatique et une bonne distribution.



### **III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion**

#### **Anticorps thérapeutiques cytolytiques**

- **Ces Ac reconnaissant des Ag membranaires ont été sélectionnés pour exercer un effet cytolytique ou cytotoxique indépendamment de la fonction de l'Ag-cible.**
- **Ils ne sont, donc, pas classés par familles de cibles moléculaires contrairement aux Ac neutralisants et antagonistes, mais par type cellulaire ciblé.**
- **Ils comprennent des Ac polyclonaux et surtout des Ac monoclonaux de la sous-classe IgG1 humaine.**

### III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

#### Anticorps thérapeutiques cytolytiques

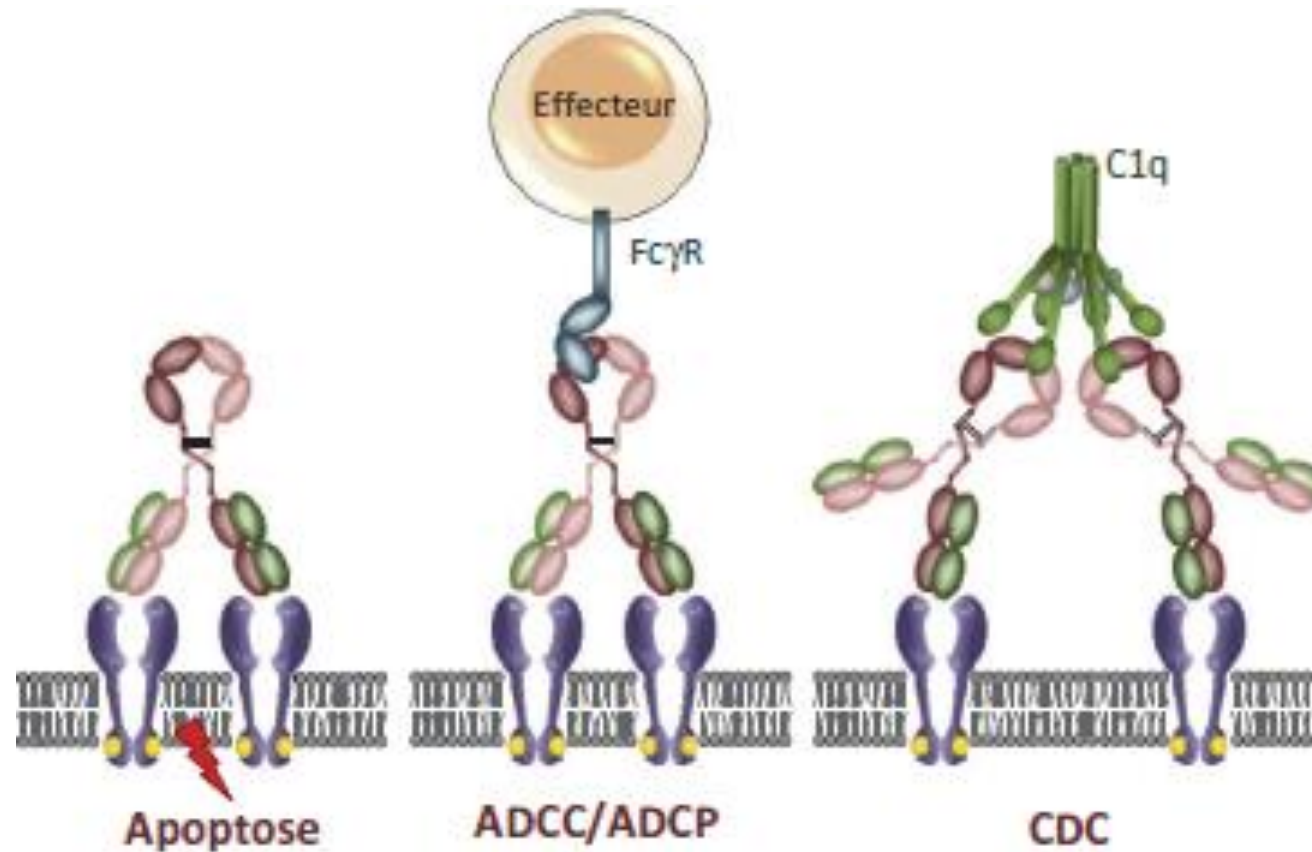
##### Anticorps nus

- Les Ac cytolytiques « nus » peuvent fonctionner de multiples façons. Ils peuvent :
  1. Induire de l'apoptose ;
  2. Activer le complément par la voie classique (cytotoxicité dépendante du complément, CDC);
  3. Recruter des cellules effectrices de l'immunité exprimant des FcγR, déclenchant des phénomènes de cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC).

# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Anticorps thérapeutiques cytolytiques

### Anticorps nus



### **III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion**

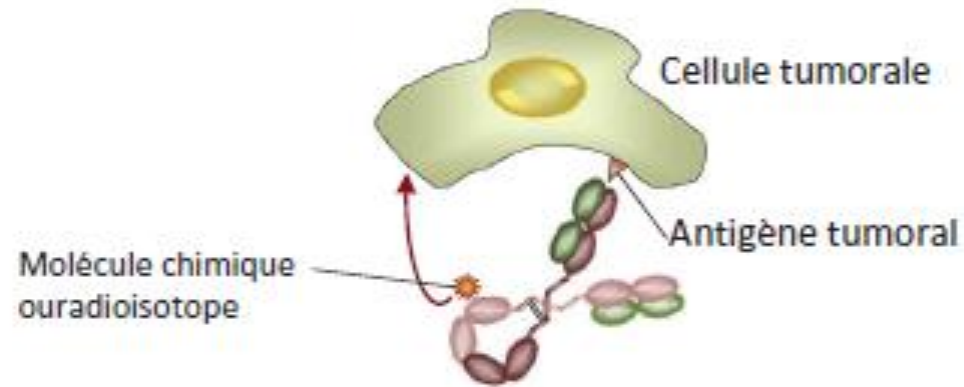
#### **Anticorps thérapeutiques cytolytiques**

- **Des effets cytotoxiques peuvent aussi être obtenus par des :**
  - 1. Ac conjugués à des radio-isotopes ou à de puissants agents cytotoxiques ;**
  - 2. Ac bispécifiques, forçant la formation de conjugués entre LT et cibles.**

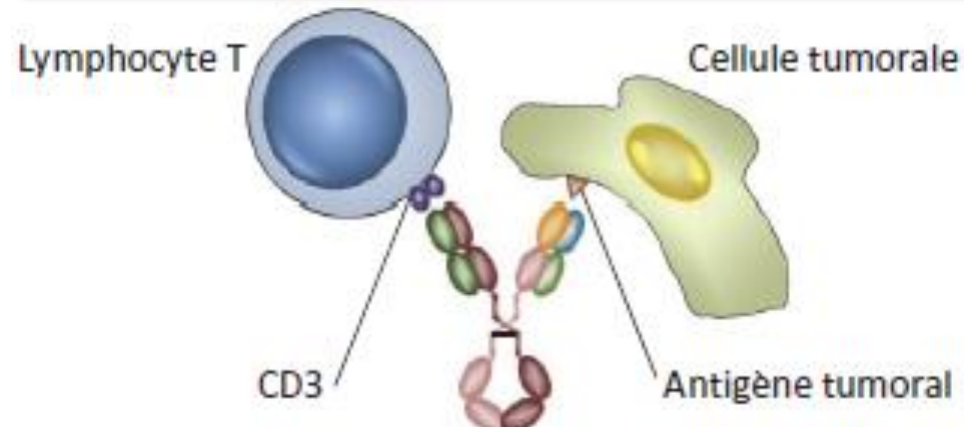
# III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

## Anticorps thérapeutiques cytolytiques

### Immuno-conjugués



### Anticorps bispécifiques



### III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

#### Antileucocytaires (oncohématologie ou immunosuppresseurs)

Immunoglobulines de lapin anti-lymphocytes humains	◦ Prévention rejet de greffe, maladie GvH, aplasie médullaire
rituximab, IgG1 anti-CD20	◦ LNH, LLC, PR
ibritumomab tiuxétan ( <sup>90</sup> Y), IgG1 murine radioconj. anti-CD20	◦ LHN
ofatumumab, IgG1 anti-CD20	◦ LLC
ocrélizumab, IgG1 anti-CD20	◦ SEP
obinutuzumab, IgG1 dopée anti-CD20	◦ LLC, lymphome folliculaire
brentuximab védotine, IgG1 conjuguée anti-CD30	◦ LH, LNH
daratumumab, IgG1 anti-CD38	◦ Myélome multiple
isatuximab, IgG1 anti-CD38	◦ Myélome multiple
élotuzumab, IgG1 anti-SLAMF7	◦ Myélome multiple
alemtuzumab, IgG1 anti-CD52	◦ SEP
mogamulizumab, IgG1 dopée anti-CCR4	◦ Lymphomes T cutanés
gemtuzumab ozogamicine, IgG4 conjug. anti-CD33	◦ LAM
inotuzumab ozogamicine, IgG4 conjug. anti-CD22	◦ LAL

#### Antiérythrocytaires (obstétrique)

Immunoglobulines humaines anti-rhésus D	◦ Prophylaxie de l'allo-immunisation fœto-maternelle Rh(D)
---	--

#### Antineuronaux (neurooncologie)

dinutuximab bêta, IgG1 anti-ganglioside GD2	◦ Neuroblastome
---	-----------------

#### Anticorps bispécifiques favorisant la formation de conjugués effecteur-cible

catumaxomab, IgG rat/souris anti-CD3 x anti-EpCAM	◦ Ascite maligne
blinatumomab, scFv bispécifique anti-CD3 x anti-CD19	◦ LAL

**Anticorps thérapeutiques cytolytiques (Cibles : Ag membranaires)**

### III. Anticorps thérapeutiques & Protéines de Fusion

#### Anticorps thérapeutiques et protéines de fusion à visée substitutive, ou ayant des effets agonistes

##### Hématopoïèse

romiplostim, PFFc-agoniste récepteur TPO

◦ *Purpura thrombopénique autoimmun*

##### Hémostase

efmoroctocog alfa, PFFc-facteur VIII

◦ *Hémophilie A*

émicizumab, IgG4 bispécifique anti-IXa et anti-X

◦ *Hémophilie A*

eftrénonacog alfa, PFFc-facteur IX

◦ *Hémophilie B*

##### Métabolisme

asfotase alfa, PFFc-phosphatase alcaline

◦ *Hypophosphatasie congénitale*

dulaglutide, PFFc-analogue du GLP-1 (incrétinomimétique)

◦ *Diabète de type 2*

## **IV. Immunothérapie Cellulaire**



## IV. Immunothérapie cellulaire

### Immunothérapie adoptive autologue

- Immunothérapie **ANTI-TUMORALE** ➔ 3 principales approches :
  1. Transfert de **TIL** (Tumor Infiltrating Lymphocytes) ;
  2. Transfert de LT spécifiques des Ag tumoraux (**CTL** et CAR T cells)
  3. Utilisation des cellules **NK** (allogéniques).
- Immunothérapie **ANTI-INFECTIEUSE** ➔ Transfert adoptif de LT spécifiques d'un agent infectieux (ex : EBV).

# IV. Immunothérapie cellulaire

## Immunothérapie ANTI-TUMORALE

### Transfert adoptif de TIL

- TIL : ce sont des LT CD8<sup>+</sup> ou CD4<sup>+</sup> présents dans la tumeur autologue.
- Décrits dans plusieurs cancers.
- Si Taux **élevé** TIL/CD8<sup>+</sup> ou TIL/Th1 → **Bon Pronostic**.
- Ces LT sont isolés de la tumeur après dissociation mécanique ou enzymatique, suivie d'une amplification *in vitro* en présence de cytokines (IL-2) avant d'être injectés par voie IV au patient.
- Analyse rétrospective d'essais cliniques portant sur le mélanome malin → efficacité de l'injection des TIL en terme de survie, en particulier en cas d'administration de TIL associés à l'IL-2.
- **Avantages** → *ne nécessite pas d'identifier les Ag reconnus par les LT.*
- **Inconvénients** → *la part des LT réactifs à la tumeur au sein de ces TIL réinjectés est variable et leurs fonctions anti-tumorales ne sont pas clairement caractérisées.*

## IV. Immunothérapie cellulaire

### Immunothérapie ANTI-TUMORALE

#### Transfert de LT spécifiques des Ag de Tumeurs

#### *LT Cytotoxiques (CTL)*

- Essais actuels ➔ administration de clones LT CD8<sup>+</sup> cytotoxiques spécifiques d'Ag tumoraux.
- L'obtention de ces LT nécessite plusieurs étapes *in vitro* : Stimulation, Clonage et Amplification.
- Inconvénients majeurs :
  - Possible perte d'expression de l'Ag ciblé par les cellules tumorales suite à une pression sélective ;
  - Nécessité de réaliser plusieurs étapes de sélection et d'amplification *in vitro* pour obtenir une grande quantité de LT fortement réactifs à la tumeur, ce qui conduit à l'utilisation de cellules fortement différenciées, ayant une durée de vie limitée après transfert *in vivo*.

## IV. Immunothérapie cellulaire

### Immunothérapie ANTI-TUMORALE

#### Transfert de LT spécifiques des Ag de Tumeurs

#### *LT Cytotoxiques (CTL)*

- De récents progrès ont été réalisés pour dépasser ces limites. Ainsi, les LT peuvent être génétiquement modifiés pour devenir spécifiques d'Ag de tumeur.
- Deux approches ont été développées :
  - Récepteur des LT (TCR) reconnaissant un antigène tumoral avec une forte affinité (TCR transgénique) ;
  - Récepteur antigénique chimérique (CAR) utilisant la spécificité d'un anticorps et les voies de signalisation intracellulaire d'un complexe TCR (*Chimeric Antigen Receptor* ou CAR).
- Un avantage de cette approche est qu'elle permet de transférer aux patients des lymphocytes moins différenciés et donc avec un meilleur potentiel de survie *in vivo*. Cette voie très prometteuse est applicable à de nombreux cancers, la seule limite reste l'identification d'Ag immunogènes.

## IV. Immunothérapie cellulaire

### Immunothérapie ANTI-TUMORALE

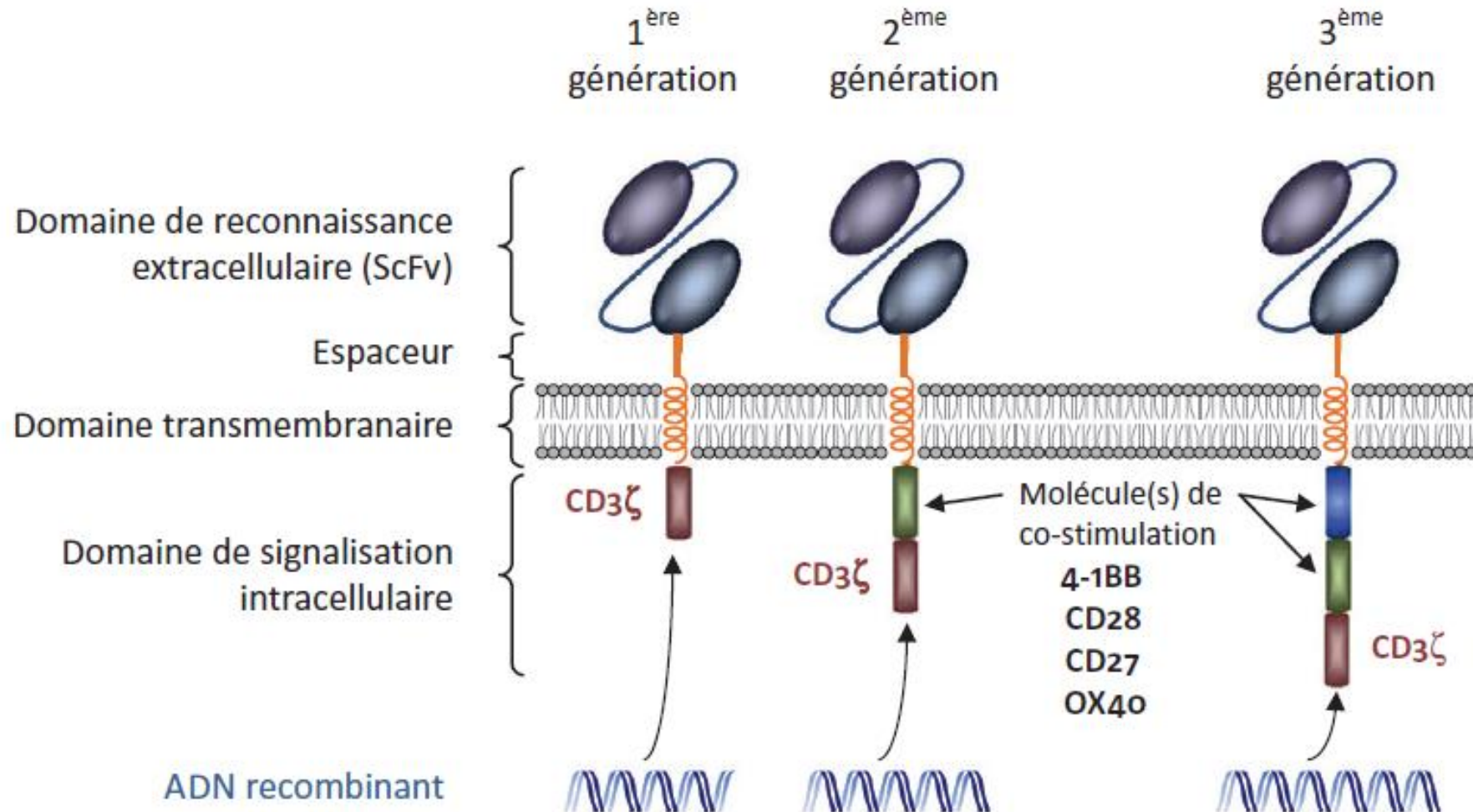
#### Transfert de LT spécifiques des Ag de Tumeurs

*LT exprimant un CAR*

- Les CAR sont constitués des parties variables d'un Ac liées ensemble par une séquence de liaison (*linker*), pour former la région variable à chaîne simple (scFv), associées aux domaines de transduction du signal du TCR.
- Afin d'optimiser leur fonctionnalité, la structure des CAR a évolué durant ces dix dernières années, donnant lieu à quatre générations de CAR selon les molécules de co-stimulation présentes dans le domaine intracellulaire et la capacité à sécréter des cytokines.

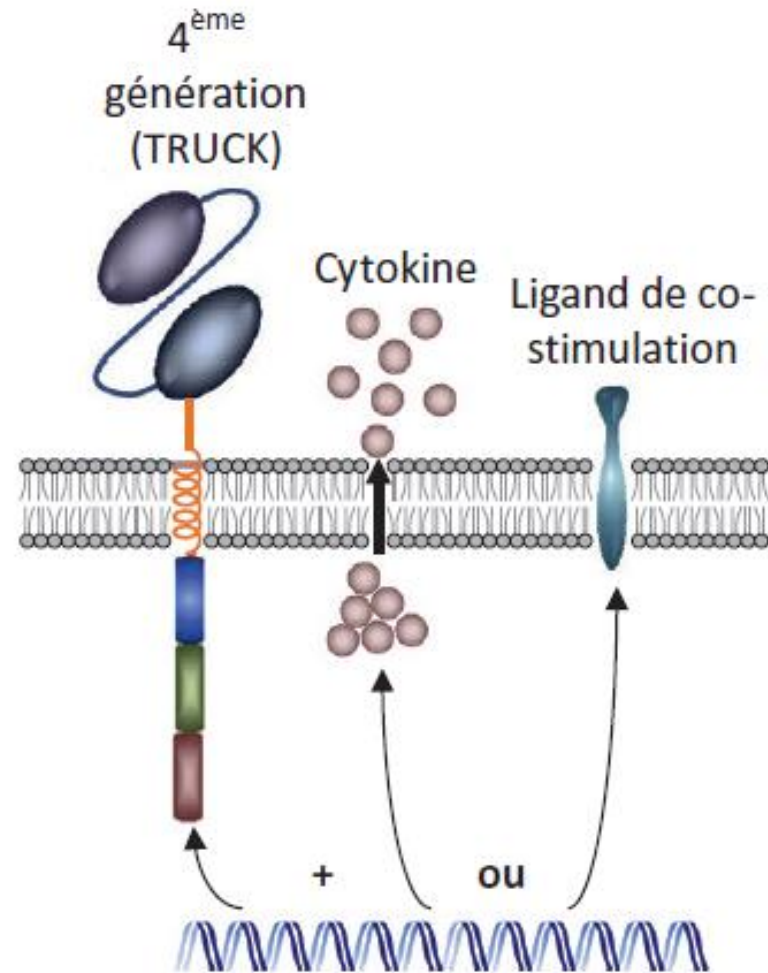
# IV. Immunothérapie cellulaire

## Différentes générations de CAR T cells



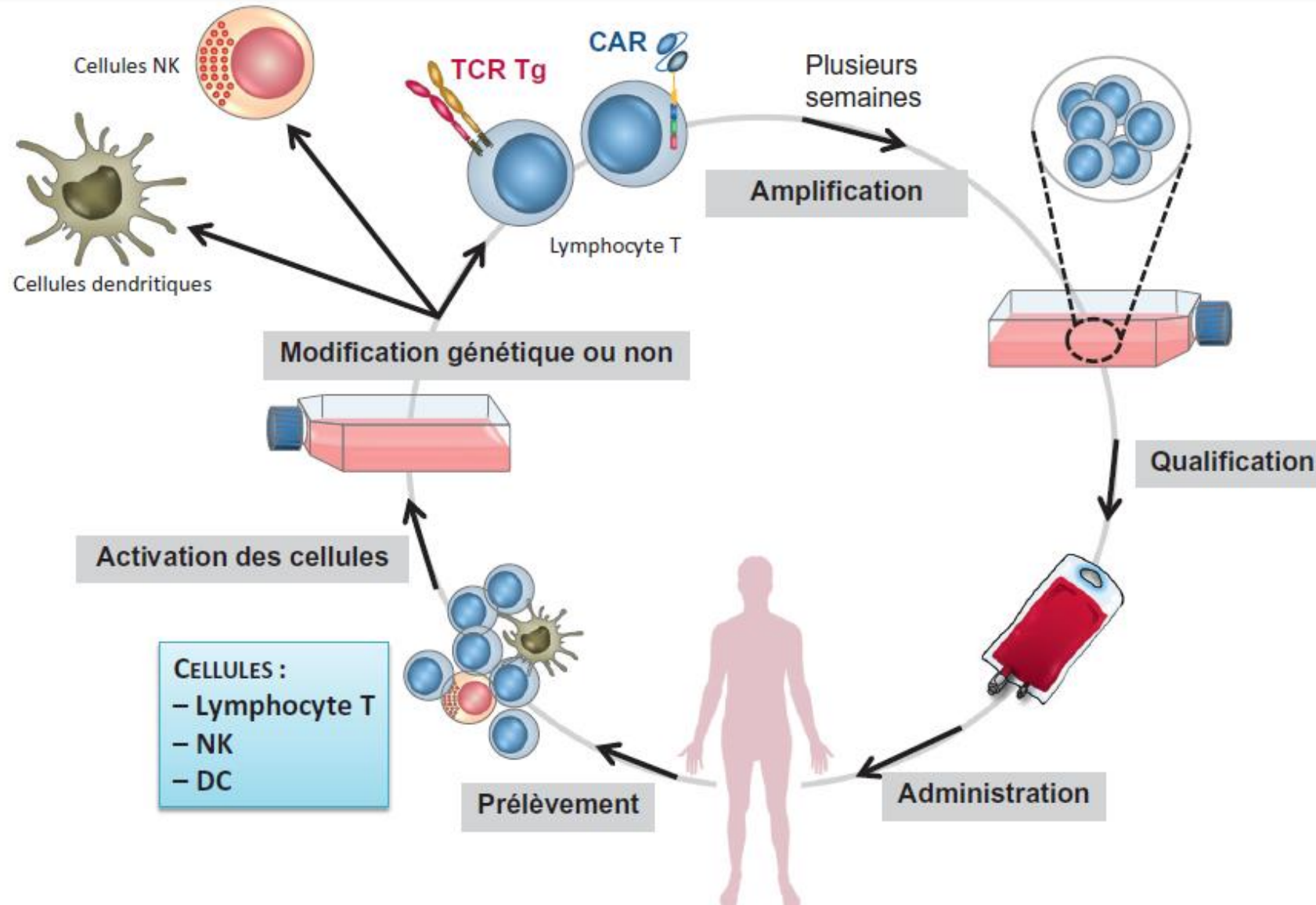
## IV. Immunothérapie cellulaire

### Différentes générations de CAR T cells



# IV. Immunothérapie cellulaire

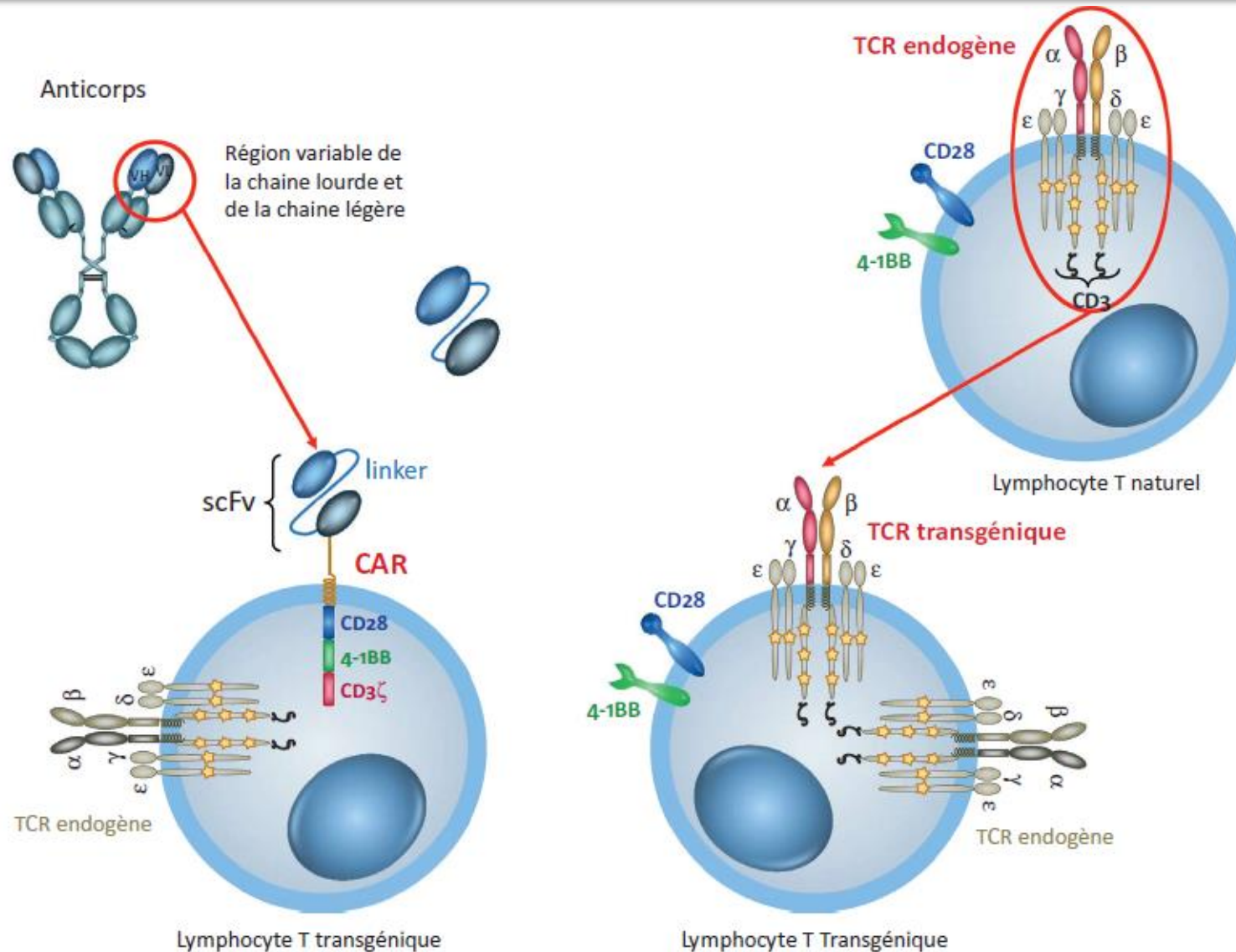
## Production des CAR T cells





# IV. Immunothérapie cellulaire

## Structure d'un TCR Transgénique et d'un récepteur CAR



## IV. Immunothérapie cellulaire

### Immunothérapie active : DC vaccin cellulaire

- DC du patient sont chargées *in vitro* avec un Ag viral ou tumoral (peptides capables de se fixer sur les molécules HLA) puis incubées avec un lysat de lignées tumorales ou fusionnées avec des cellules tumorales.
- Réinjectées par voie sous-cutanée (SC), intradermique (ID) ou directement des les ganglions Lymphatiques.
- Excellentes cellules activatrices des CTL spécifiques du peptide présent sur la cellule cible infectée ou tumorale.
- **ESSAIS CLINIQUES.**

## **V. Immunosuppresseurs**

## V. Immunosuppresseurs

### Implication des Immunosuppresseurs dans la Réponse Immunitaire (RI)

- Le but des **Immunosuppresseurs** (IS) est d'empêcher les RI non souhaitées vis-à-vis d'un **transplant** tout en suivant les étapes classiques de toute activation immunologique.
- L'**Immunosuppression** peut être obtenue à différents niveaux de la RI en **bloquant** :
  1. **Présentation de l'Ag** → ex : bloquer la maturation et/ou migration des cellules dendritiques (DC) ;
  2. **Activation et Prolifération lymphocytaire** ;
  3. **Migration lymphocytaire et/ou infiltration tissulaire des lymphocytes activés.**

## **V. Immunosuppresseurs**

### **Implication des Immunosuppresseurs dans la Réponse Immunitaire (RI)**

- **Les LT étant les cellules effectrices principales lors des rejets de greffe, un premier niveau d'IS, peut être obtenu aussi par une déplétion lymphocytaire mais de façon transitoire en début de greffe ou dans un contexte aigu de rejet.**
- **Actuellement, la majorité des IS utilisés en entretien bloquent la réponse lymphocytaire T en inhibant un des quatre (4) signaux d'activation des LT menant à leur Différenciation/Prolifération.**

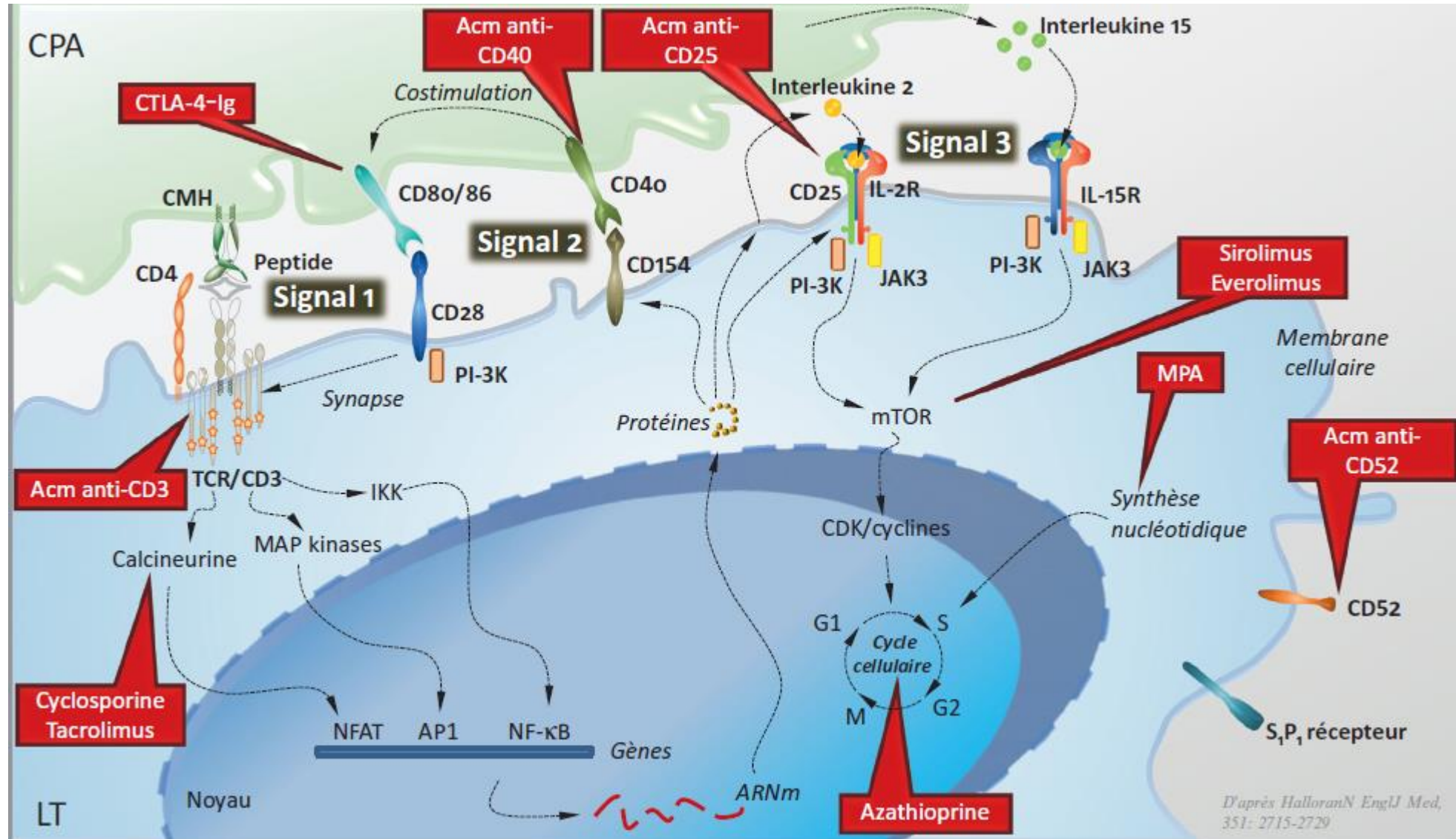
## **V. Immunosuppresseurs**

### **Mécanismes d'action des immunosuppresseurs bloquant la réponse LT**

- **L'activation lymphocytaire T, déclenchée par la stimulation du TCR, induit :**
  - **Signal 1 : aboutissant à la synthèse de cytokines, particulièrement l'IL-2 ;**
  - **Signal 2 : signal de co-stimulation qui active la constitution de la synapse immunologique, diminue le seuil d'activation, augmente la prolifération/différenciation et augmente les mécanismes de survie ;**
  - **Signal 3 : signal de progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S suite à la fixation autocrine ou paracrine de l'IL-2 synthétisée ;**
  - **Signal 4 : division cellulaire et prolifération clonale des LT.**

# V. Immunosuppresseurs

## Mécanismes d'action des immunosuppresseurs bloquant la réponse LT



# V. Immunosuppresseurs

## Classification des Immunosuppresseurs

### Inhibiteurs du Premier Signal d'activation des LT

#### Inhibition de la Calcineurine

Ciclosporine A  
Tacrolimus

### Inhibiteurs du Second Signal d'activation des LT

#### Inhibition de la Co-Stimulation

Ac monoclonaux (anti-CD40)  
Protéines des fusion (anti-CTLA4-Ig)

### Inhibiteurs du Troisième Signal d'activation des LT

#### Inhibition de la progression du cycle cellulaire (G1 → S)

Rapamycine

### Inhibiteurs du Quatrième Signal d'activation des LT

#### Anti-proliférants

Leflunomide  
Azathioprine  
MMF



## **VI. Immunothérapie spécifique de l'Allergène**

## **VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS)**

- **L'immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS) ou désensibilisation a pour objectifs de :**
  - 1. Réduire ou idéalement de supprimer les symptômes liés aux hypersensibilités allergiques ;**
  - 2. Limiter les sensibilisations ultérieures ;**
  - 3. Réduire la consommation de médicaments antiallergiques ;**
  - 4. Améliorer la qualité de vie des patients allergiques.**
- **Elle consiste à réintroduire l'allergène sans entraîner de réaction.**
- **L'ITS ne concerne que les hypersensibilités IgE dépendantes (Immédiates) pour lesquelles une source allergénique est clairement identifiée et disponible.**
- **C'est actuellement le seul traitement curatif de l'hypersensibilité immédiate pour les pneumallergènes et les venins, reconnu par l'OMS.**

## VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS)

- Au niveau immunologique, l'objectif est de restaurer les RI qui interviennent physiologiquement chez les sujets sains vis-à-vis des allergènes.
- L'ITS doit, cependant, être distinguée de l'accoutumance, appelée en France « induction de tolérance », où l'objectif est d'assurer une absence de symptômes graves en présence de l'allergène, sur une période courte. Néanmoins, dans ce contexte, l'arrêt de la prise continue de l'allergène (souvent un antibiotique) s'accompagne à court terme, s'il est réintroduit, d'une reprise des symptômes.
- Les Anglo-saxons ne font cependant pas de différences entre l'immunothérapie spécifique et l'induction de tolérance. En effet, ils ont une vision plus pragmatique et finalement plus juste en regroupant toute réintroduction d'allergène à visée thérapeutique sous le terme de *desensitization*.

## **VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS)**

- **On distingue deux périodes ou phases :**
  - 1. Phase précoce : correspond aux modifications immunologiques intervenant précocement au cours des premiers jours ou semaines après le début d'une ITS.**
  - 2. Phase tardive : correspond à celles qui interviennent plus tardivement, plusieurs semaines à plusieurs mois, après le début de l'ITS.**
- **Les mécanismes immunologiques de ces 2 périodes, précoce et tardive, sont différents, ce qui explique pourquoi la protection est temporaire dans la première et perdure dans la deuxième après arrêt de l'ITS.**

## VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS)

### Modifications Immunologiques observées lors d'une ITS

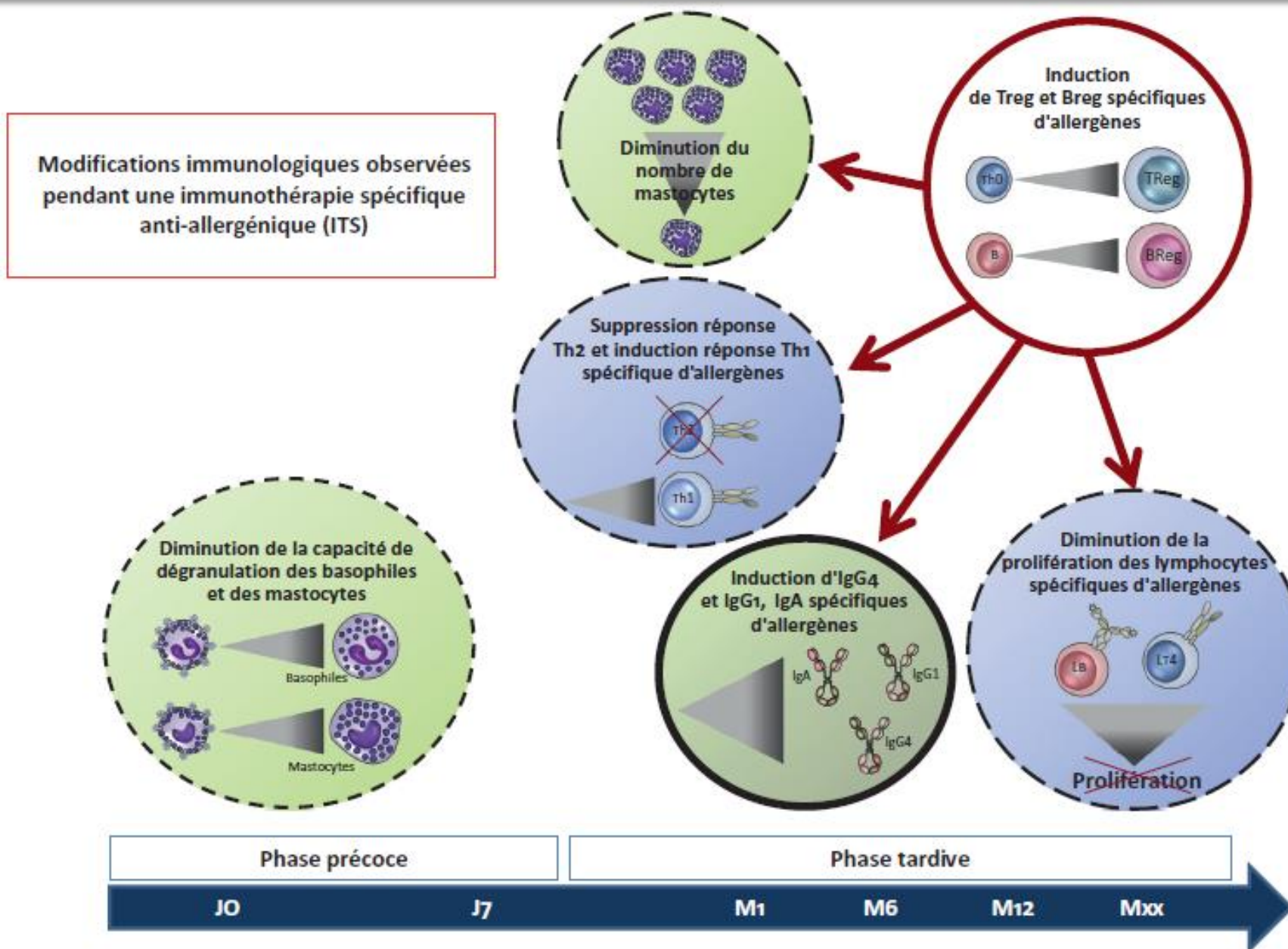
#### Phase précoce

- Diminution de la capacité de dégranulation des Polynucléaires Basophiles et Mastocytes.

#### Phase tardive

- Induction de lymphocytes **Treg** et **Breg** spécifiques de l'allergène :
  1. Induction d'**IgG4, IgG1 et IgA** spécifiques de l'allergène.
  2. Diminution du nombre de Mastocytes.
  3. Suppression de la réponse Th2 et induction d'une réponse Th1 spécifique de l'allergène.
  4. Diminution de la prolifération des lymphocytes spécifiques de l'allergène.

## VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS)



## VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS)

### Mécanismes d'action de l'ITS

#### Phase précoce

- Au cours des premières heures d'une ITS → les mastocytes et les basophiles ne sont plus activables en présence de l'allergène.
- Les mastocytes et les basophiles perdent leur capacité à dégranuler leurs médiateurs.
- Les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés mais dans les ITS aux médicaments (antibiotiques ou chimiothérapies), l'introduction très progressive et avec des quantités initialement très faibles d'allergène, conduit à une internalisation des récepteurs aux IgE à la surface des basophiles, mais également à une surexpression des récepteurs 2 à l'histamine (HR2) qui peuvent inhiber la signalisation dépendant des IgE/FcER1.
- De plus, l'augmentation rapide des doses d'allergènes permettrait une reconnaissance préférentielle de l'allergène par les IgG spécifiques permettant une inhibition compétitive de la reconnaissance et de la signalisation par les IgE des basophiles.

## VI. Immunothérapie spécifique de l'allergène (ITS)

### Mécanismes d'action de l'ITS

#### Phase tardive

- L'ITS intervient à cinq niveaux :
  1. Capture et présentation de l'allergène ;
  2. Repolarisation vers la voie Th1 ;
  3. Induction de lymphocytes régulateurs ;
  4. Modification de l'isotype préférentiel des IgE vers les IgA, IgG et IgG4 ;
  5. Réduction des effecteurs de l'allergie.
- L'induction des populations lymphocytaires régulatrices T et B conduit à long terme à une réduction des effecteurs de l'allergie.
- Il est ainsi, classiquement, observé après plusieurs mois ou années une **diminution** du nombre des **basophiles, mastocytes ou éosinophiles au cours d'une ITS**.