



HAL
open science

Allergen-derived peptide: A promising approach in asthma

M. Klein, Axel Magnan, Grégory Bouchaud

► **To cite this version:**

M. Klein, Axel Magnan, Grégory Bouchaud. Allergen-derived peptide: A promising approach in asthma. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2019, 36 (4), pp.442-446. 10.1016/j.rmr.2019.03.005 . hal-02619077

HAL Id: hal-02619077

<https://hal.inrae.fr/hal-02619077v1>

Submitted on 22 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Nouvelle approche thérapeutique dans l'asthme : l'immunothérapie peptidique

Allergen-derived peptide: A promising approach in asthma.

M. Klein¹, A. Magnan^{1,2}, G. Bouchaud³

¹l'institut du thorax, INSERM UMR 1087, CNRS, UNIV Nantes, Nantes, France

²l'institut du thorax, CHU de Nantes, Service de Pneumologie, Nantes, France

³INRA, UR 1268 BIA, Nantes, France

Auteur correspondant :

G. Bouchaud

L'institut duthorax, Inserm UMR1087 / CNRS UMR6291, IRS-Université de Nantes

8 quai Moncousu, BP 70721,44007,Nantes Cedex 1 - France

E.Mail : martin.klein@etu.univ-nantes.fr

Résumé

Le contrôle des symptômes de l'asthme se complexifie avec sa sévérité et nécessite des associations thérapeutiques à base de fortes doses de corticostéroïdes et de biothérapies dégradant la qualité de vie des patients sur le long terme. De récentes études montrent que l'immunothérapie à base de peptides hypoallergéniques dérivés de l'allergène prévient l'hyperréactivité bronchique, diminue la réponse lymphocytaire Th2 et les IgE spécifiques de l'allergène dans des modèles murins d'asthme allergique. Même si les mécanismes d'actions des peptides restent mal connus, leur efficacité d'action rapide avec de faibles quantités d'allergènes font de l'immunothérapie peptidique une approche thérapeutique prometteuse dans l'asthme allergique.

Mots-clés : Asthme, Allergie, Immunothérapie, Peptides

Allergen-derived peptide: A promising approach in asthma.

Summary

Severe asthma required high dose of corticosteroids combined with biotherapies to control more or less asthma symptoms and lead to the decrease of patients' quality of life on long term. Recent studies show that hypoallergenic peptides derived from allergen can prevent airway hyperresponsiveness, decrease Th2 response and also allergen-specific IgE in mouse models of allergic asthma. Even if some peptides mechanisms remain unknown, their fast efficacy with low doses of allergens make peptide immunotherapy a new promising approach in allergic asthma.

Keywords : Asthma, Allergy, Immunotherapy, Peptides

La prévalence de l'asthme est en constante augmentation ces dernières décennies, devenant de ce fait un problème de santé publique majeur. On estime à plus de 300 millions le nombre de personnes vivant avec de l'asthme¹ et on enregistre en France environ 800 décès par an. Cette pathologie inflammatoire chronique des bronches se traduit par des modifications immunologiques avec des réponses lymphocytaires T helper 2 (Th2)², T helper 17 (Th17)³ et une production d'immunoglobuline de type E (IgE)⁴ spécifiques de l'allergène. De récentes études montrent une implication de la réponse T helper 9 (Th9)⁵, des cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2)⁶ et des petites protéines G⁷ comme nouveaux acteurs de la physiopathologie de l'asthme. L'ensemble de ces acteurs conduisent à un épaississement de la paroi des voies aériennes, une hypersécrétion de mucus et une bronchoconstriction. Les symptômes et les mécanismes sous-jacent de l'asthme peuvent être variables d'un patient à un autre et évoluer au cours de leur vie, on parle alors de phénotypes et d'endotypes d'asthme (Figure 1)⁸.

Les phénotypes d'asthme décrivent les particularités cliniques, morphologiques ainsi que la réponse aux traitements ; les endotypes quant à eux caractérisent les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués. C'est la charge thérapeutique permettant d'obtenir le contrôle de l'asthme qui va permettre de définir son degré de sévérité. L'inhalation de faibles doses de corticostéroïdes en association avec des bêta agonistes permet un bon contrôle des asthmes légers et modérés⁹. Cependant, les asthmes dit sévères nécessitent de fortes doses de corticostéroïdes inhalés ou parfois oraux, notamment lors des exacerbations. Cela entraîne sur le long terme une perte de masse osseuse et musculaire, et augmente le risque cardiovasculaire notamment. Une association avec une biothérapie (anti-IgE, anti-IL-5...) est parfois nécessaire dans les cas les plus sévères pour contrôler au mieux les symptômes en fonction du phénotype. Même avec cet arsenal thérapeutique conséquent, 5 à 10% des

asthmatiques sévères restent mal contrôlés. Ces patients voient leur qualité de vie fortement dégradée et sont responsables à eux seuls de 50% des coûts thérapeutiques dans l'asthme¹⁰. C'est pourquoi le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques doit être considéré avec grand intérêt.

Immunothérapie spécifique de l'allergène

Depuis les premières observations de Leonard Noon en 1911¹¹ jusqu'à aujourd'hui, le concept d'immunothérapie spécifique de l'allergène reste la seule thérapie pouvant prévenir l'apparition des symptômes de l'asthme allergique. Cette immunothérapie est basée sur l'exposition répétée d'un allergène (pollen, acarien, ...) sur le long terme chez des patients sensibilisés et l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) recommande un minimum de 3 ans de traitement pour une bonne efficacité. Deux voies d'administration sont possibles pour cette immunothérapie : l'immunothérapie sublinguale (SLIT), largement utilisée, et l'immunothérapie sous-cutanée (SCIT), (Figure 2)¹², en voie de disparition.

Depuis 2014, la *Food and Drug Administration* (FDA) autorise la SLIT avec l'utilisation de tablettes sublinguales, contenant des extraits d'allergènes¹³. Depuis lors, l'Agence de Médecine Européenne et les autorités japonaises ont aussi approuvé l'utilisation de la SLIT avec des formulations contenant des pollens ou des extraits d'acariens. L'efficacité de la SLIT à base de pollens permet d'obtenir une réduction de 30% des symptômes durant les 12 premiers mois puis 45 % après 3 ans¹⁴. Pour la SLIT contenant des extraits d'acariens, on constate une réduction des symptômes de 42% après les 12 premiers mois¹⁵. Sur le long terme, après arrêt de l'immunothérapie, la SLIT à base de pollens et d'extraits d'acariens montre respectivement une diminution des symptômes de 25% à 36% (2 ans post traitement)

et de 18% à 20% (1 an post traitement) ¹⁵. Ces résultats encourageants montrent un effet à long terme protecteur même après arrêt du traitement. Néanmoins, cette immunothérapie possède certaines limites dont la première est la durée du traitement. En effet, la génération d'une réponse lymphocytaire T régulatrice sur le long terme nécessite en moyenne 2 ans chez la majorité des patients et n'est pas obtenue dans 100% des cas. Deuxièmement, les doses d'allergènes contenus dans la SLIT ne sont pas standardisées et des variations de dose de 7 à 200 fois celle présente dans la SCIT sont nécessaire pour une protection efficace¹⁶. Troisièmement, l'immunothérapie spécifique de l'allergène nécessite de grandes quantités d'allergènes totaux pour être efficace. Ce dernier point peut expliquer en partie l'observation d'effets secondaires : irritations de la gorge (17-43%), démangeaisons au niveau des oreilles (7-29%) ou de la langue (5-9%), œdèmes buccaux (4-11%), gonflement des lèvres (3-11%), etc¹⁷. La SLIT reste cependant un moyen le plus efficace de prévenir la survenue des symptômes de l'asthme mais reste dépendante d'une forte dose d'allergène et de plusieurs années de traitement journalier pour obtenir une efficacité optimale.

Immunothérapie peptidique

Depuis quelques années, grâce aux progrès de l'ingénierie génétique, une nouvelle approche de l'immunothérapie spécifique de l'allergène se développe, celle-ci se base sur l'utilisation de peptides dérivés de l'allergène. Ces peptides possèdent des propriétés hypoallergéniques remarquables, ils possèdent une très faible réactivité vis à vis des cellules T et n'induisent pas ou peu la production d'IgE spécifiques. Une étude de Bouchaud *et al.* publiée en 2015 montre qu'une administration sous cutanée d'un peptide dérivé de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p 2) avant une sensibilisation à un extrait total d'acarien, permet de prévenir l'hyperréactivité bronchique dans un modèle murin d'asthme allergique aux acariens¹⁸. Dans

cette même étude, les souris traitées avec le peptide montrent une baisse des populations éosinophiles et neutrophiles dans les lavages broncho-alvéolaires, une baisse des réponses Th2 et Th17 pulmonaires et une diminution des IgE spécifiques¹⁸. Montrant de ce fait qu'une approche vaccinale peptidique est efficace avec une faible quantité d'allergène et est suffisante pour induire une tolérance vis à vis d'un allergène sur une courte période. Plus récemment, une étude clinique se basant sur la vaccination d'individus non asthmatiques à l'aide de dérivés peptidiques de pollen de bouleau (Bet v 1) montre également des résultats prometteurs. Les sujets vaccinés sur deux ans avec les fragments peptidiques de Bet v 1 et naturellement exposés aux allergènes de bouleau voient leurs immunoglobulines de type G (IgG) spécifiques de Bet v 1 augmenter¹⁹. Ces IgG vont ensuite bloquer la reconnaissance entre l'allergène Bet v 1 et ses IgE spécifiques, expliquant l'absence de symptômes cutanés et de positivité aux prick tests. Le point le plus remarquable de cette étude reste cependant la fréquence de prise du traitement : sur deux ans, seulement 4 injections peptidiques sous-cutanées sont nécessaires pour protéger les sujets. L'immunothérapie peptidique semble ainsi palier les défauts de la SLIT. Une fréquence de traitement modérée associée à de faibles doses de fragments d'allergènes est suffisante pour induire une protection, effective dès les premières semaines.

Perspectives

L'immunothérapie peptidique montre une efficacité remarquable lors d'approches vaccinales que ce soit chez la souris ou bien chez l'homme. Cependant, prédire l'apparition de l'asthme reste encore impossible de nos jours et vacciner la population de façon empirique implique un coût inacceptable. C'est pourquoi une approche thérapeutique de l'immunothérapie peptidique serait plus pertinente. L'immunothérapie peptidique serait ainsi instituée après les

premières exacerbations dans le but de prévenir l'aggravation et la survenue des symptômes de l'asthme au cours du temps. La protection croisée vis-à-vis d'autres allergènes par effet « by-stander » est aussi une perspective digne d'intérêt. Il est bien connu que l'asthme n'est pas uniquement dû à un seul allergène et qu'une grande proportion des patients sont sensibilisés à plusieurs allergènes. Une immunothérapie peptidique basée sur des homologies de séquences entre allergènes et pouvant potentiellement protéger un individu ayant plusieurs sensibilisations à des allergènes différents est envisageable. Pour finir, une dernière approche serait de développer des associations de peptides hypoallergéniques afin de prévenir l'apparition des symptômes de l'asthme dans le cas de sensibilisation à divers allergènes. Cette approche semble difficilement réalisable avec la SLIT au vu de la quantité d'allergènes administrés et de leurs formes totales contenant des épitopes majeurs activant les réponses T et IgE spécifiques, mais pourrait être intéressante avec l'immunothérapie peptidique.

Conclusion

Même si l'immunothérapie peptidique semble prometteuse, plusieurs études restent nécessaires pour comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués. Pourquoi ces peptides à faible dose agissent aussi rapidement et ne nécessitent que peu d'injections ? Comment sont-ils pris en charge par les cellules immunitaires ? Comment modulent-ils la réponse inflammatoire ? Sont-ils efficaces lors d'une approche thérapeutique ? Les réponses à ces questions sont nécessaires avant de pouvoir envisager l'immunothérapie peptidique comme nouvelle approche thérapeutique dans l'asthme. En attendant, l'immunothérapie spécifique de l'allergène reste actuellement le meilleur moyen spécifique de prévenir l'apparition des symptômes de l'asthme sur le long terme tout en minimisant la prise de corticostéroïdes.

Références

1. Kudo M, Ishigatsubo Y, Aoki I. Pathology of asthma. *Frontiers in Microbiology* 2013;4:263.
2. Cappella A, Durham S. Allergen immunotherapy for allergic respiratory diseases. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012; 8: 1499–512
3. Chesné J. et al. IL-17 in Severe Asthma. Where Do We Stand? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014;190:1094–101
4. Hamelmann E, Tateda K, Oshiba A, Gelfand EW. Role of IgE in the development of allergic airway inflammation and airway hyperresponsiveness \pm a murine model. *Allergy* 1999;54:297-305.
5. Kerzerho J. et al. Programmed cell death ligand 2 regulates TH9 differentiation and induction of chronic airway hyperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol* 2013;131:1048-57.e2
6. Martínez-Gonzalez I. et al. Allergen-Experienced Group 2 Innate Lymphoid Cells Acquire Memory-like Properties and Enhance Allergic Lung Inflammation. *Immunity* 2016;45:198–208
7. André-Grégoire G. et al. Targeting of Rac1 prevents bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness. *J. Allergy Clin. Immunol* 2018;142:824-33
8. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature Medicine* 2012;18:716–25
9. Chung K. F. et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *ERJ* 2014;43:343-73
10. Al-Hajjaj M. S. Difficult-to-treat asthma, is it really difficult? *Ann Thorac Med* 2011;6;1-2
11. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;77:1572–3
12. Akdis C., Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2011;127: 18–27
13. ALK announces FDA approval for Merck’s grass sublingual allergy immunotherapy tablet GRASTEK® (GRAZAX®). 2
14. Durham, S. R. et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: Confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J. Allergy Clin. Immunol* 2012;129:717-725
15. Blanco C, Bazire R, Argiz L, Hernández-Peña J. Sublingual allergen immunotherapy for respiratory allergy: a systematic review. *Drugs in Context* 2018;7:1–19.
16. Larenas-Linnemann, D. E. & Mösges, R. Dosing of European sublingual immunotherapy maintenance solutions relative to monthly recommended dosing of subcutaneous immunotherapy. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:50–56.
17. Bernstein, D. I. et al. A practical guide to the sublingual immunotherapy tablet adverse event profile: implications for clinical practice. *Postgraduate Medicine* 2017;129:590–597.
18. Bouchaud, G. et al. Prevention of allergic asthma through Der p 2 peptide vaccination. *J. Allergy Clin. Immunol* 2015;136:197-200
19. Campana, R. et al. Vaccination of non-allergic individuals with recombinant hypoallergenic fragments of birch pollen allergen Bet v 1: Safety, effects and mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol* 2018;22: pii: S0091-6749(18)31643-9.

Légende des figures

Figure 1: Les différents phénotypes d'asthmes. Adapté d'après Wenzel, *Nature Medecine*, 2012 et Wenzel, *Lancet*, 2001

Figure 2: Mécanismes d'action de l'immunothérapie spécifique des allergènes. Adapté d'après Akdis, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011. L'immunothérapie à base d'allergène permet de générer à la fois une polarisation des lymphocytes T spécifiques de l'allergène de Th2 en Th0/Th1 et à la génération de cellules T régulatrices (Treg) sécrétrices d'IL-10 et de TGF- β . Les cellules T régulatrices vont interagir directement ou indirectement avec les cellules B, engendrant une production d'IgG4 et d'IgA et bloquant la production d'IgE. Les Treg vont également empêcher la domiciliation tissulaire des cellules Th2 ; ils inhibent les mastocytes, basophiles et éosinophiles par des mécanismes direct ou indirect ; inhibent l'action des cellules dendritiques (DCs) pro-inflammatoires et induisent à la place des DCs dites tolérogènes. De plus, les Treg vont être supportés par l'action des cellules B régulatrices (Breg) qui inhibent les cellules T effectrices via l'IL-10 et produisent également des IgG4.

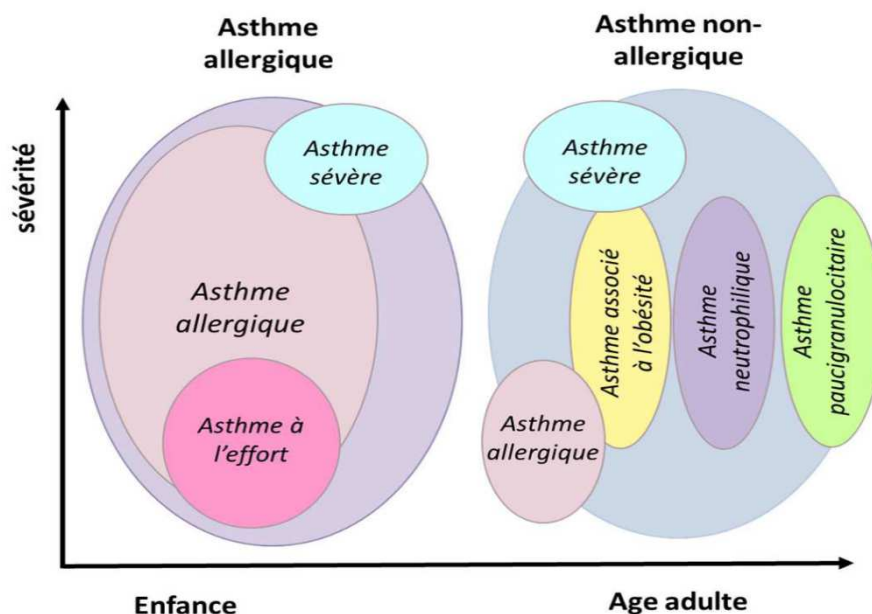


Figure 1

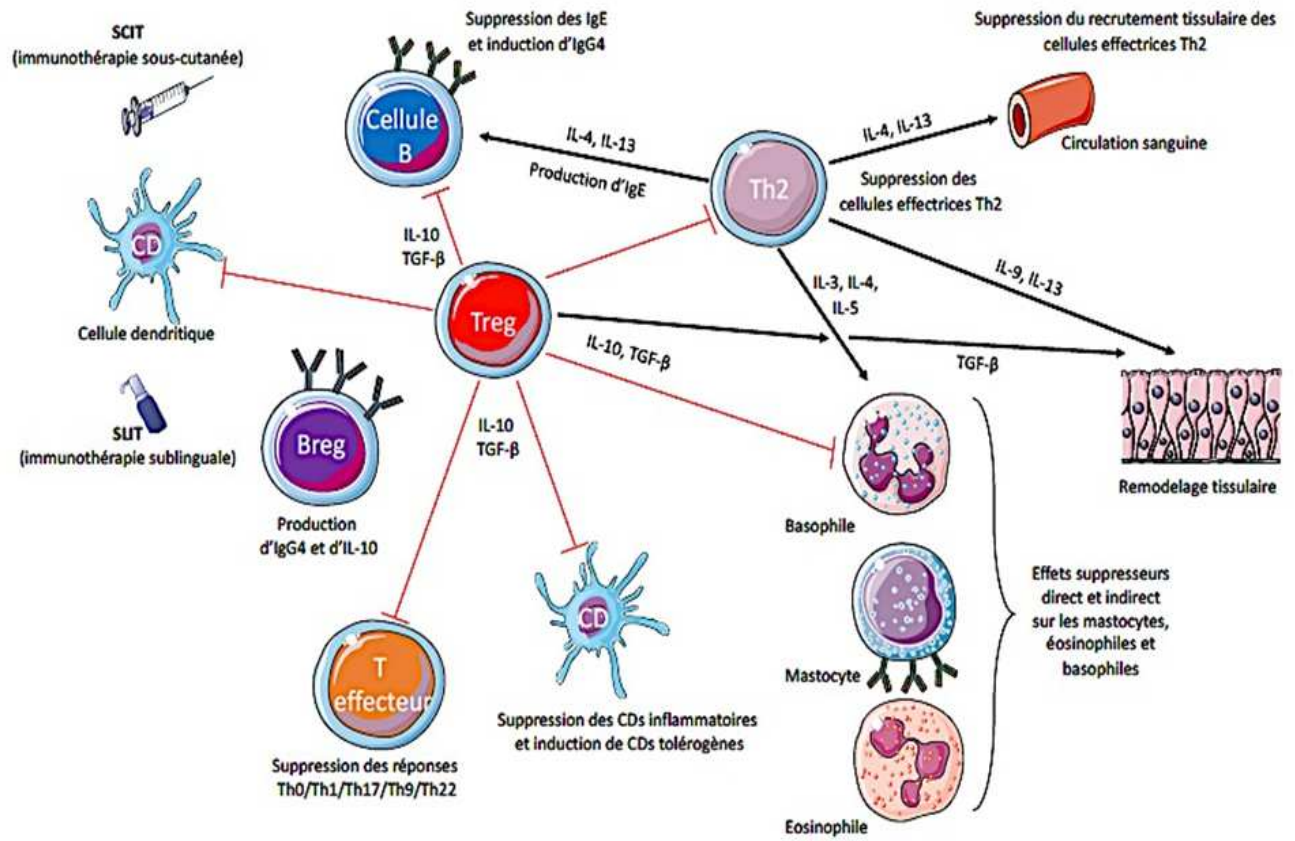


Figure 2