



HAL
open science

Allergen-specific immunotherapy and personalized medicine: state of the art in 2020

Luc Colas, Antoine Magnan

► **To cite this version:**

Luc Colas, Antoine Magnan. Allergen-specific immunotherapy and personalized medicine: state of the art in 2020. *Revue française d'allergologie*, 2020, 60 (8), pp.8S32-8S36. 10.1016/S1877-0320(20)30484-X. hal-03109159

HAL Id: hal-03109159

<https://hal.science/hal-03109159v1>

Submitted on 13 Mar 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.

Revue générale

Immunothérapie spécifique d'allergènes et médecine personnalisée : quel état des lieux en 2020 ?

Allergen-specific immunotherapy and personalized medicine: state of the art in 2020

L. Colas^{a,b} and A. Magnan^c

a Plateforme Transversale d'Allergologie et d'Immunologie Clinique, Institut du Thorax, CHU de Nantes, Nantes, France

b Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie UMR1064, INSERM, Université de Nantes, Nantes, France

c Service de pneumologie Hôpital Foch, Université de Versailles Saint-Quentin, INRAe UMR 0892

Auteur correspondant.

Adresse e-mail : luc.colas@univ-nantes.fr (L. Colas)

Résumé :

L'immunothérapie spécifique d'allergène est à l'heure actuelle le seul traitement modifiant l'évolution des maladies allergiques/atopiques ayant une inflammation médiée par les IgE spécifiques d'allergènes et s'inscrit donc par essence dans une démarche de médecine personnalisée (« trait traitable »). Au cours des 20 dernières années de nombreuses avancées à la fois fondamentales et translationnelles ont permis de mieux comprendre les modifications qualitatives et quantitatives du système immunitaire permettant de restaurer la tolérance à un ou plusieurs allergènes et donc potentiellement le développement de biomarqueurs prédictifs et de suivi de cette tolérance. Au plan clinique, cela a permis de mieux cibler les phénotypes de patients qui, en fonction de leur maladie, tireront un bénéfice de traitement. L'apport des sciences omiques dont le développement est en plein

essor permettra à l'ITA d'initier la première étape vers une médecine personnalisée se caractérisant par le traitement d'un « mécanisme traitable ».

Abstract :

Allergen-specific immunotherapy (ASI) is currently the only treatment that modifies the course of allergic/atopic diseases with inflammation mediated by allergen-specific IgE. It is therefore a personalised medicine approach by itself ("treatable trait"). Over the last 20 years, numerous advances, both fundamental and translational, have led to a better understanding of the qualitative and quantitative modifications of the immune system that make it possible to restore tolerance to one or more allergens and therefore potentially the development of predictive biomarkers and monitoring of this tolerance. At the clinical level, this has made it possible to better target the phenotypes of patients who, depending on their disease, will benefit from treatment. The contribution of omics sciences, which development is in full swing, will enable the ASI to initiate the first step towards personalised medicine characterised by the treatment of a "treatable mechanism".

Mots clés :

Immunothérapie spécifique à l'allergène

Biomarqueurs

Tolérance à l'allergène

Médecine personnalisée

Mécanismes traitables

Keywords:

Allergen-specific immunotherapy

Biomarkers

Allergen tolerance

Personalized medicine

Treatable mechanisms

1. Introduction

L'immunothérapie spécifique d'allergène (ITA) également appelée immunothérapie allergénique ou encore « désensibilisation » dans le langage courant est actuellement le seul traitement curateur de l'inflammation allergique médiée par les immunoglobulines d'isotype E (IgE). Elle fut pour la première fois décrite en 1911 par Noon pour traiter la rhinite allergique aux pollens de graminées encore appelée « rhume des foins » sous la forme d'injection sous-cutanées itératives avec un extrait d'allergène qui n'était pas standardisé. Cette méthode n'était toutefois pas dénuée d'effets secondaires pouvant aller jusqu'à une anaphylaxie sévère (choc anaphylactique) [1]. Il y a eu depuis une évolution importante sur la qualité (sources et pureté) des extraits allergéniques utilisés, la voie d'administration, la posologie et la galénique de l'ITA afin d'améliorer son efficacité et sa tolérance clinique [2].

Les objectifs cliniques de ce traitement sont de diminuer la fréquence et l'intensité des symptômes locaux et/ou systémiques, diminuer le recours aux traitements symptomatiques et améliorer la qualité de vie des patients [2]. Pour cela, il est nécessaire de restaurer une **tolérance active et pérenne** à un ou plusieurs allergènes afin de prévenir ou réduire l'apparition de ces symptômes secondaires à la dégranulation des mastocytes tissulaires liée au pontage d'IgE spécifiques à l'allergène fixées à la membrane de ces derniers par leur récepteur de haute affinité, FcεRI [3]. Au plan immunologique, la restauration d'une tolérance active à un ou plusieurs allergènes se traduit à tout niveau du système immunitaire (inné et acquis) : 1) présence de lymphocytes régulateurs (à la fois de la lignée B et T) et de cellules présentatrices tolérogènes spécifiques à l'allergène ; 2) présence d'anticorps spécifiques modulant la réponse à l'allergène (IgG4, IgA) ; 3) changement de la polarisation immunitaire (autre que régulatrice) en réponse à un ou plusieurs allergènes (Immunité de type 1 et 17) ; 4) diminution des réponses effectrices (dégranulation mastocytaire, infiltrat tissulaire éosinophilique) [4].

Le concept de médecine personnalisée implique de pouvoir prédire la trajectoire biologique (pathologique ou non) d'un individu et dès lors d'avoir la possibilité d'intervenir spécifiquement sur cette trajectoire dans un but de prévention primaire, secondaire ou tertiaire[5]. De cette constatation est né le concept des « traits traitables » initialement décrit dans les maladies respiratoires chroniques. Ce concept part du postulat qu'une maladie chronique chez un même patient est un ensemble de caractéristiques/traites pathologiques définissant le phénotype de la maladie. Ainsi pour chaque trait, il existe

théoriquement un traitement (médicamenteux ou non). Le but de cette approche est de proposer une prise en charge personnalisée à chaque patient afin de modifier l'évolution de sa maladie chronique (6). Dans le cas des maladies allergiques/atopiques, l'ITA représente le prototype du traitement personnalisé d'un trait/caractéristique commun(e) à savoir l'inflammation allergique médiée par les IgE spécifiques à un ou plusieurs allergènes. Suite à l'évolution rapide des connaissances dans la caractérisation endo-phénotypique des maladies allergiques/atopiques telles que la rhinite et l'asthme allergique ou encore les allergies alimentaires, quelle est donc la place de l'ITA en 2020 dans une perspective de médecine personnalisée ?

2. L'immunothérapie spécifique à l'allergène : un modèle de médecine personnalisée en soi ?

L'immunothérapie spécifique à l'allergène suppose avant toute intervention de déterminer l'allergène ou bien la famille d'allergènes en cause dans la pathologie présentée par le patient (principalement rhinite allergique, asthme allergique et allergie alimentaire immédiate). Pour cela, l'allergologue réalise en complément de son anamnèse des prick-tests (PTs) soit avec un allergène natif ou bien avec des solutions allergéniques standardisée. La prescription de l'ITA en résultant est donc guidée par la ou les positivités des PTs ainsi que leur pertinence clinique. Ce modèle a toutefois une limite en cas de polysensibilisation notamment aux pneumallergènes (7).

L'avènement de l'allergologie moléculaire et notamment le dosage unitaire ou en multiplex (dosage multiples simultanée) d'IgE spécifiques a permis d'établir des profils moléculaires spécifiques avec lesquels il est possible de distinguer des composants responsables des symptômes (allergènes majeurs) de ceux détectés par réactivité croisée (allergènes mineurs). Cette approche moléculaire a fait l'objet d'un consensus entre la WAO – ARIA – GA²LEN, régulièrement actualisé, qui se nomme le diagnostic moléculaire de précision en allergie (Precision Allergy Molecular Diagnostic Application ou PAMD@) (8) où une nomenclature spécifique, unique et universelle pour chaque allergène regroupant sa famille moléculaire et l'allergène de provenance a été créée et indexée afin de parler le même langage (9). A titre d'exemple, on peut citer les allergènes majeurs de la Fléole qui se nomment Phl p 1 et Phl p5 qui sont respectivement une bêta-expansine et une ribonucléase.

Leur nomenclature est codée à partir du nom scientifique (*Phleum pratense*) avec les 3 premières lettres du genre et la première lettre de l'espèce suivies d'un chiffre reflétant son ordre de découverte.

Il existe une littérature relativement abondante traitant de l'impact du PAMD@ sur la prescription d'une ITA ainsi que son impact économique. On peut notamment citer l'étude de Moreno et al. qui a démontré sur une cohorte de 1263 patients présentant une rhinite pollinique avec une double positivité aux PT pour la fléole et l'olivier auraient bénéficié dans 73 % des cas d'une double ITA alors que ce taux descend à 57 % en utilisant l'approche PAMD@ (10). Plus récemment, l'étude multicentrique en vie réelle de Peveri et al. sur 275 patients atteints d'allergies respiratoires (rhinites et asthmes allergiques) à de multiples allergènes (pollens, acariens) a comparé le taux de dissemblance entre la prescription initiale d'ITA basée sur l'anamnèse et les PTs par rapport à celle émise après intégration du profil moléculaire des patients. Le résultat retrouve un taux de changement dans les allergènes composant l'ITA à plus de 50 % par rapport à la prescription initiale. Les auteurs ont également évalué un rapport coût/bénéfices favorable pour l'approche PAMD@ (11).

Un autre exemple de l'utilité du diagnostic allergologique moléculaire se trouve dans l'exploration et la prise en charge des patients allergiques aux venins d'hyménoptères (abeille ou guêpe) où les patients présentent volontiers une polysensibilisation lors du dosage d'IgE spécifiques liée à des réactions croisées via les motifs glycosylés (sucres) des allergènes. En effet, Mitterman et al. ont démontré que l'utilisation de recombinants déglycosylés des venins d'abeilles (r Api m) et de guêpes (r Ves v) a permis de distinguer le venin sensibilisant chez 29 patients qui présentaient soit une double positivité avec les recombinants glycosylés soit une double positivité des tests cutanés (PT et intradermoréaction, IDRs) (12). De plus, une étude plus récente par Savi et al. sur 40 patients avec une anaphylaxie aux venins d'hyménoptère qui présentaient une réactivité croisée (soit guêpe ou poliste) a démontré que l'utilisation de l'inhibition de RAST autrement appelée CAP Inhibition permettait de guider la prescription de d'une double ITA au venin de poliste et de guêpe alors que les recombinants glycosylés affichaient une double sensibilisation chez tous ces patients (13).

3. Immunothérapie spécifique à l'allergène et biomarqueurs : une nécessité pour mieux soigner

Selon le National Institute of Health, un biomarqueur se définit comme « une caractéristique biologique mesurée de façon objective et évaluée comme un indicateur soit de processus biologiques normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique» (14). On peut ainsi distinguer 1) des biomarqueurs physiopathologiques, qui ont pour but d'identifier des cibles thérapeutiques en permettant l'approfondissement de la connaissance des mécanismes physiopathologiques; 2) des biomarqueurs pronostiques, permettant de monitorer l'évolution prévisible/attendue/souhaitée de la pathologie ; 3) les biomarqueurs prédictifs de l'effet thérapeutique, permettant d'identifier les patients les plus à même de répondre à un traitement ; et 4) les biomarqueurs de réponse à ce traitement. Concernant l'ITA, il est apparu sur la dernière décade de nombreuses connaissances permettant de mieux cibler les indications et les bénéfices attendus pour les patients présentant une inflammation IgE médiée à un allergène spécifique.

3.1. Les endo-phénotypes pour mieux cibler l'indication de l'ITA

L'utilité de l'ITA dans le traitement des allergies respiratoires a longtemps fait débat au sein de la communauté médicale et scientifique notamment dans la prise en charge de l'asthme. La description des différents phénotypes d'asthme à la fin des années 2000 a permis de mettre en évidence que l'asthme allergique est le phénotype le plus fréquent lorsque les symptômes débutent dans l'enfance (entre 80-90 %) alors qu'il est bien aux alentours de 50-60 % lorsque les symptômes commencent à l'âge adulte (15). Nous avons vu que la physiopathologie de l'asthme allergique est complexe. Notamment, l'inflammation médiée par les IgE spécifiques d'un ou plusieurs allergènes de l'environnement (acariens domestiques principalement) n'est pas à elle seule responsable des symptômes que peut présenter un patient bien qu'elle soit un facteur de risque important dans la genèse tout comme un facteur de risque de sévérité chez l'enfant et l'adulte (16-18).

Deux études remarquables de par leur méthodologie en double aveugle contre placebo ont permis d'affirmer l'intérêt de l'ITA dans la prise en charge d'un patient atteint d'asthme

allergique. Ces deux études portaient sur une ITA aux acariens domestiques avec administration quotidienne par voie sublinguale d'un lyophilisat. L'objectif principal de Mosbech et al. était de démontrer que l'ITA aboutissait à une diminution significative des doses de corticostéroïdes inhalés. L'étude a porté sur 608 patients asthmatiques partiellement contrôlés avec un VEMS > 70%, âgés de plus de 14 ans, sensibilisés aux acariens domestiques. Ils ont été randomisés en quatre groupes de traitement dont un placebo. A la fin de l'étude, les patients sous ITA toutes sévérités confondues ont présenté une diminution de 42 % soit -81 µg de leurs besoins d'équivalent béclométhasone de corticostéroïdes inhalés (CSI) par rapport au placebo. Dans une analyse en sous-groupe, les patients ayant une posologie basale élevée en CSI présentaient une réduction de 63 % soit -321 µg d'équivalent béclométhasone (19). L'étude de Virchow et al. quant à elle portait sur la diminution du taux d'exacerbation chez les patients traités par ITA aux acariens domestiques. L'intérêt de cette étude réside en grande partie dans son design où il y a une période de « wash out » des CSI afin d'observer l'effet propre de l'ITA sur la première survenue d'une exacerbation. La population de cette étude était équivalente à celle de Mosbech et al. avec toutefois un plus gros effectif de patient (n = 834). Les auteurs ont ainsi démontré que l'ITA permettait une diminution de 30 % en moyenne des exacerbations d'asthme. Ils observaient également ce même profil sur le recours aux bronchodilatateurs et les scores de contrôle (ACQ)(20). Ces observations encourageantes ont besoin d'être confirmées par des études en vie réelle. Cependant, aucune des études sus-citées n'a évalué l'impact de l'ITA sur une population de patients atteints d'asthme sévère allergique tel que définie par les recommandations ERS/ATS (21).

En ce qui concerne la rhinite allergique, il n'a actuellement pas été caractérisé d'endotypes spécifiques bien qu'il soit débattu l'existence de la rhinite allergique locale dont la réponse à l'ITA reste hasardeuse de par la difficulté à mettre en évidence une mémoire IgE spécifique d'un allergène de l'environnement avec les tests actuellement disponibles en clinique (22). Plus spécifiquement chez l'enfant, les Drs Clark et Caimmi présentent dans leur article de ce numéro « La médecine personnalisée peut-elle modifier la marche atopique ? » deux études pivot (Preventing Allergy Treatment, PAT et Grazax Asthma Prevention, GAP) mettant en évidence l'ITA comme moyen de prévention primaire pour l'apparition de l'asthme chez les enfants préalablement sensibilisés aux pneumallergènes saisonniers présentant une rhinite allergique (23-24) mais également pour éviter l'apparition de

polysensibilisation allergénique dont un des mécanismes pourrait être par l'effet « by-stander » (25). Il est toutefois important de remarquer que ce résultat est empiriquement appliqué à la prise en charge de la rhinite allergique de l'adulte.

On peut donc en conclure que l'ITA est le seul traitement modifiant l'évolution de maladies allergiques/atopiques respiratoires à la fois dans l'enfance et à l'âge adulte en prévention primaire et secondaire qui ait prouvé son efficacité. L'ITA s'inscrit donc dans une trajectoire de médecine personnalisée identifiant des « traits traitables ».

3.2. Quid de l'efficacité à long-terme de l'ITA ?

Comme nous l'avons rappelé en début de cet article, l'objectif de l'immunothérapie spécifique est d'instaurer/restaurer une tolérance à long terme spécifique d'un allergène de l'environnement afin de diminuer voire annihiler complètement les symptômes. L'intérêt de l'ITA en prévention primaire chez l'enfant et en prévention secondaire chez l'enfant et l'adulte est maintenant clairement établi. Néanmoins, il se pose la question de la durabilité de l'ITA interrogeant par voie de fait la tolérance spécifique à l'allergène.

Concernant la rhinite allergique, plusieurs études prospectives contre placebo sur le devenir à long terme des patients traités par ITA sublinguale envers des allergènes per-annuels (acariens domestiques) et saisonniers (pollen de bouleau par exemple) ont été menées par Maurizio Marogna (26-28). L'étude publiée en 2010 (26) montre que le délai optimal d'une ITA sublinguale aux acariens domestiques serait de 4 ans pour obtenir un effet persistant pendant en moyenne une dizaine d'année après l'arrêt du traitement pour plus de 80 % des patients traités. Il est intéressant de noter que l'allongement du traitement à 5 ans n'apporte pas plus de bénéfices cliniques. À l'inverse un traitement sur 3 ans ne permet pas d'obtenir une rémanence durable de l'effet. Plusieurs limites peuvent être toutefois soulevées : 1) la durée du suivi ne peut pas excéder plus de 10 ans sans traitement pour le groupe d'intérêt. Cela pose la question de savoir le pourcentage de patients qui présente un effet rémanent de l'ITA à plus de 10 ans. 2) Dans cette étude, il était considéré qu'une baisse de plus de 50 % du score clinique par rapport à celui obtenu en fin d'ITA constituait une perte de l'efficacité de l'ITA. Ce critère aurait pu être couplé à la qualité de vie des patients afin d'approcher au mieux les conditions en vie réelle. En effet, une perte de 50 % peut être ressentie comme « très gênante » à « tolérable » selon le filtre émotionnel du patient. Enfin, il est intéressant de noter qu'il existe également un effet rappel de la mémoire tolérogène

plus rapide lors d'une nouvelle ITA au même allergène en cas de perte de la tolérance clinique (effet vaccin). Cela suggère qu'un patient répondeur à l'ITA garde un bénéfice de sa mémoire tolérogène induite incitant donc les praticiens à proposer une nouvelle ITA de délai probablement plus court.

Concernant l'asthme allergique, une méta-analyse récente statue qu'il n'existe pas de donnée suffisante évaluant l'effet de l'ITA à long terme sur le contrôle de l'asthme : diminution des exacerbations, du recours aux bronchodilatateurs et amélioration de la fonction respiratoire évaluée par le VEMS (29). Cela souligne la nécessité de concevoir des études de cohortes prospectives à l'instar de celles présentées pour la rhinite afin d'évaluer l'effet rémanent propre de l'ITA dans l'asthme allergique.

3.3. Mieux prédire/suivre l'acquisition d'une tolérance spécifique à l'allergène.

Il n'existe actuellement aucun biomarqueur biologique disponible en pratique courante permettant de prédire l'acquisition et le suivi de la tolérance à un ou plusieurs allergènes et ainsi pour adapter les modalités de l'ITA au patient (posologie, durée, adjuvant etc...). L'identification d'un ou plusieurs biomarqueurs suppose de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'ITA et leurs spécificités en fonction de la pathologie traitée (rhinite / asthme / anaphylaxie alimentaire / anaphylaxie aux hyménoptères) (4, 30). Les immunoglobulines d'isotype G4, G2 et A spécifiques de l'allergène (IgG4, IgG2, IgA), les tests d'activation des basophiles (TAB) semblent des voies prometteuses de par la facilité de réalisation des dosages.

Les IgG4 sont des immunoglobulines non conventionnelles à la fois au plan structurel puisqu'elles peuvent avoir une bi-spécificité mais également au plan fonctionnel en comparaison des autres IgGs puisqu'elles n'ont pas de fonction d'activation cellulaire ou du complément (31). De plus, l'augmentation des IgG4 au cours de l'ITA est connue depuis une trentaine d'année. En effet, Torres-Lima et al, ont corrélié l'augmentation des IgG4 et l'augmentation du ratio IgG4/IgE avec l'efficacité de l'ITA aux pollens de graminées chez 28 patients atteints de rhinite allergique dans un essai randomisé contre placebo (32). Plus récemment, l'équipe de S. Durham a démontré l'augmentation d'IgG4 spécifiques de l'allergène chez les patients atteints de rhinite sous ITA par rapport aux patients sous placebo à la fois dans le sérum et les sécrétions nasales (33). De plus, ces IgG4 pouvaient inhiber la fixation du complexe IgE-allergènes à la fois sur les lymphocytes B et les

mastocytes (33,34). A l'instar des IgG4, les immunoglobulines A et G2 (IgA et IgG2) spécifiques d'allergènes semblent également augmenter après ITA. Cependant, seules les IgG2 semblent être corrélées à l'amélioration clinique (35,36). L'ITA induit donc un changement dans la polarisation de l'immunité humorale qui semble participer à l'acquisition de la tolérance à un allergène. Cependant, ces tests sont-ils suffisants pour prédire une persistance à long terme de la tolérance ?

Les tests d'activation des basophiles (TAB) reproduisent in vitro la dégranulation médiée par les IgE des mastocytes en présence d'un allergène. Il s'agit donc de tests semi-fonctionnels dont l'utilité dans le diagnostic des allergies respiratoires, alimentaires et aux venins d'hyménoptères n'est plus à démontrer (37). Une étude a analysé la corrélation entre l'évolution des TAB pendant l'ITA aux venins d'hyménoptère et la réponse à l'immunothérapie. Les TAB sont restés inchangés au bout d'un an. Cependant une réduction par quatre des TAB a été détectée chez tous les patients qui ont développé une tolérance aux piqûres provoquées, alors qu'aucune modification des TAB ne fut détectée chez les patients présentant une positivité persistante de la provocation par piqûre (38). Un résultat similaire a également été constaté chez les patients traités par ITA sous-cutanée pour une allergie aux pollens de graminées. En fait, la sensibilité aux basophiles a diminué de 447 fois au cours de la première année de traitement, restant 100 fois plus faible que le niveau de base pendant les trois années de traitement et 10 fois plus faible au cours de l'année suivante. En particulier, une diminution de la sensibilité des basophiles après trois semaines d'ITA sous-cutanée a permis de prédire une amélioration à long terme des symptômes (39). Il a été récemment mis en évidence un profil similaire de décroissance rapide de la positivité des TAB corrélant avec l'acquisition d'une tolérance lors d'une immunothérapie orale à l'arachide (40,41). Ces résultats encourageants nécessitent d'être confirmés par des études sur de plus larges cohortes prospectives (définition du seuil, de la variabilité inter et intra-individuelle, des valeurs normales etc..) afin de pouvoir être utilisés en pratique clinique courante.

4. Conclusion et perspectives

L'ITA a plus de 100 ans d'évolution et peut être présentée comme un prototype de médecine/thérapeutique personnalisée de par sa conception : traiter l'inflammation médiée

par les IgE spécifiques d'allergène (« trait traitable »). L'agrégation des connaissances à la fois sur les mécanismes d'action de l'ITA mais également sur les endo-phénotypes des maladies allergiques/atopiques qui y sont reliées a permis de mieux définir la place de l'ITA dans l'arsenal thérapeutique comme le seul traitement modifiant l'évolution de ces maladies (prévention primaire et secondaire) notamment dans les formes légères à modérées. La place de l'ITA dans les formes sévères reste encore à démontrer.

Afin de s'inscrire au mieux dans une perspectives de médecine personnalisée, l'ITA doit encore relever plusieurs défis : 1) l'optimisation du temps de traitement, essentielle pour améliorer l'observance puisque les protocoles actuels nécessitent 4 ans pour aboutir à une tolérance persistante à long terme (26-28) ; 2) l'optimisation de la dose et de la posologie. En effet, il a été observé de manière empirique que certains patients nécessitaient des doses d'allergènes soit plus faibles soit plus importantes que les doses habituelles pour aboutir à l'instauration d'une tolérance. Il n'y a actuellement aucune « evidence based medicine » à ce sujet. Une observation **indirecte** pouvant aller dans ce sens est qu'il existe une dose-dépendance in vitro entre la concentration d'allergène et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires de type 2 (IL-4, IL-5, IL-13) et anti-inflammatoire (IL-10) par les PBMCs (cellules blanches mononucléées circulantes) (42) ; 3) la combinaison entre ITA et biothérapies (i.e. anti-IgE type Omalizumab, anti-IL-4R α type Dupilumab ou encore anti-IL-5/IL-5R type Mépolizumab ou Benralizumab respectivement). Par exemple, l'Omalizumab a été utilisé hors AMM pour initier l'ITA aux pneumallergènes, venins d'hyménoptère ou trophallergènes. Une récente revue de la littérature montre que leur ajout permet de diminuer les effets secondaires anaphylactiques notamment sévères. Cependant, il ne ressort pas que l'ajout d'Omalizumab améliore l'acquisition d'une tolérance pérenne à l'allergène et cela est probablement lié à la durée de suivi insuffisante et à l'absence de biomarqueurs fiables et disponibles en pratique courante (43). Il n'existe pas de données pour les autres biothérapies ; 4) L'optimisation des allergènes afin de favoriser la réponse tolérogène mémoire spécifique et diminuer les effets (secondaires) anaphylactiques (44, 45).

Enfin, il n'est pas exclu (et probable) que l'induction de tolérance spécifique à un ou plusieurs allergènes à long terme soit sous-tendus par des mécanismes cellulaires et moléculaires propres à chaque famille d'allergène. L'apport des sciences omiques de par leur approche non supervisée et l'intégration en systèmes biologiques (génomique,

transcriptomique, microbiomique, métabolomique, glycomique, lipidomique, exposomique, clinicomique, volatolomique etc..) permettrait de mettre en lumière ces différences afin de mieux les caractériser et ainsi de basculer du concept de « trait traitable » au concept de « mécanisme traitable » avec ses biomarqueurs compagnons à l’instar de ce qui est actuellement développé dans l’asthme (17,46).

Déclaration de liens d’intérêts

Au cours des 5 dernières années, Luc Colas a perçu des honoraires pour la participation à des groupes d’experts, des actions de formation et de conseils auprès des laboratoires Ménarini, ALK, GSK, Novartis, Stallergènes-Greer.

Antoine Magnan ne présente aucun conflit d’intérêt en lien avec le manuscrit.

Références

1. Noon L and Cantar BO. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
2. Canonica GW, Bousquet J, Casale T et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*. 2009 Dec;64 Suppl 91:1-59. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02309.x.
3. Colas L. Anaphylaxie et Choc Anaphylactique. Dans : Loïc Guillevin, Luc Mouthon, Hervé Lévesque .Traité de médecine volume 2. TDM Éditions, Paris. 2020 pS20-P01-C01
4. Shamji MH, Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Dec;140(6):1485-1498. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.010.
5. Hood L, Flores M. A personal view on systems medicine and the emergence of proactive P4 medicine: predictive, preventive, personalized and participatory. *N Biotechnol* 2012;29:613-24.
6. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47(2):410-9.
7. Martínez-Cañavate Burgos A, Torres-Borrego J, Molina Terán AB, et al. Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy

prescription in children sensitized to both grass and olive pollen. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29(4):369-74.

8. Steering Committee Authors and Review Panel Members. A WAO – ARIA – GA²LEN consensus document on molecular-based allergy diagnosis (PAMD@): update 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13(2):10009.
9. Pomes A, Davies JM, Gadermaier G, et al. WHO/IUIS allergen nomenclature: providing a common language. *Mol Immunol* 2018;100:3-13.
10. Moreno C, Justicia JL, Quiralte J, et al. Olive, grass or both? Molecular diagnosis for the allergen immunotherapy selection in polysensitized pollinic patients. *Allergy* 2014;69(10):1357-63.
11. Peveri S, Pattini S, Costantino MT, et al. Molecular diagnostics improves diagnosis and treatment of respiratory allergy and food allergy with economic optimization and cost saving. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47(1):64-72.
12. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, et al. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(6):1300-7.
13. Savi E, Peveri S, Makri E et al. Comparing the ability of molecular diagnosis and CAP-inhibition in identifying the really causative venom in patients with positive tests to *Vespula* and *Polistes* species. *Clin Mol Allergy* 2016;14:3.
14. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>.
15. Haldar P, Pavord I, Shaw et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-224.
16. Klein M, Dijoux E, Dilasser F, et al. Nouveaux acteurs dans la physiopathologie de l'asthme [New protagonists in asthma pathophysiology]. *Presse Med* 2019;48(3 Pt 1):255-61. French. doi: 10.1016/j.lpm.2019.01.004. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857807.
17. Colas L, Hassoun D, Magnan A. Needs for Systems Approaches to Better Treat Individuals With Severe Asthma: Predicting Phenotypes and Responses to Treatments. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:98. doi: 10.3389/fmed.2020.00098.

18. Gough H, Grabenhenrich L, Reich et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:431-7.
19. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):568-75.e7. doi: 10.1016/j.jaci.2014.03.019. Epub 2014 May 3.
20. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(16):1715-25. doi: 10.1001/jama.2016.3964. PMID: 27115376.
21. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014 Feb;43(2):343-73. doi: 10.1183/09031936.00202013. Epub 2013 Dec 12. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):1216. Dosage error in article text. Erratum in: *Eur Respir J*. 2018
22. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, et al. Local allergic rhinitis : Implications for management. *Clin Exp Allergy* 2019;49(1):6-16.
23. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6. doi:10.1067/mai.2002.121317.
24. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhino- conjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7. doi: 10.1016/j.jaci.2004.07.012.
25. Kristiansen M, Dhimi S, Netuveli G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:18-29. doi: 10.1111/pai.12661.
26. Marogna M, Spadolini I, Massolo A et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Nov;126(5):969-75. doi: 10.1016/j.jaci.2010.08.030. Epub 2010 Oct 12.
27. Marogna M, Bruno M, Massolo A et al. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy for house dust mites in allergic rhinitis with bronchial

- hyperreactivity: A long-term (13-year) retrospective study in real life. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142(1):70-8. doi: 10.1159/000096001. Epub 2006 Oct 2.
28. Marogna M, Braidi C, Bruno ME et al. The contribution of sublingual immunotherapy to the achievement of control in birch-related mild persistent asthma: a real-life randomised trial. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41(4):216-24. doi: 10.1016/j.aller.2012.07.004. Epub 2012 Nov 9.
29. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72(12):1825-1848. doi: 10.1111/all.13208. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28543086.
30. Zissler UM, Schmidt-Weber CB. Predicting Success of Allergen-Specific Immunotherapy. *Front Immunol.* 2020 Aug 25;11:1826. doi: 10.3389/fimmu.2020.01826.
31. Bianchini R, Karagiannis SN, Jordakieva G et al. The Role of IgG4 in the Fine Tuning of Tolerance in IgE-Mediated Allergy and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 16;21(14):5017. doi: 10.3390/ijms21145017.
32. Lima MT, Wilson D, Pitkin L et al. Grass pollen sublingual immunotherapy for seasonal rhinoconjunctivitis: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2002 Apr;32(4):507-14. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01327.x.
33. Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H et al. Nasal allergen-neutralizing IgG₄ antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):1067-1076. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.039. Epub 2018 Nov 14.
34. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy.* 2020 Sep 7. doi: 10.1111/all.14582. Epub ahead of print. PMID: 32893900.
35. Heeringa JJ, McKenzie CI, Varese N et al. Induction of IgG₂ and IgG₄ B-cell memory following sublingual immunotherapy for ryegrass pollen allergy. *Allergy.* 2020 May;75(5):1121-1132. doi: 10.1111/all.14073. Epub 2019 Nov 4.
36. Shamji MH, Kappen J, Abubakar-Waziri H et al. Nasal allergen-neutralizing IgG₄ antibodies block IgE-mediated responses: Novel biomarker of subcutaneous grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):1067-1076. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.039. Epub 2018 Nov 14.

37. Hemmings O, Kwok M, McKendry R et al. Basophil activation test: old and new applications in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;**18**(12):77.
38. Eržen R, Košnik M, Silar M et al. Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy.* 2012;**67**(6):822-830.
39. Schmid JM, Würtzen PA, Siddhuraj P et al. Basophil Sensitivity Reflects the Long-term Clinical Outcome of Subcutaneous Immunotherapy in Grass Pollen Allergic Patients. *Allergy.* 2020.
40. Tsai M, Mukai K, Chinthrajah RS et al. Sustained successful peanut oral immunotherapy associated with low basophil activation and peanut-specific IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Mar;145(3):885-896.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.038. Epub 2019 Dec 2. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Aug;146(2):465.
41. Patil SU, Steinbrecher J, Calatroni A et al. Early decrease in basophil sensitivity to Ara h 2 precedes sustained unresponsiveness after peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Nov;144(5):1310-1319.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.07.028. Epub 2019 Aug 1.
42. Francis JN, Till SJ, Durham SR. Induction of IL-10+CD4+CD25+ T cells by grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Jun;111(6):1255-61. doi: 10.1067/mai.2003.1570.
43. Dantzer JA, Wood RA. The use of omalizumab in allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy.* 2018 Mar;48(3):232-240. doi: 10.1111/cea.13084. Epub 2018 Jan 30.
44. Bouchaud G, Braza F, Chesné J et al. Prevention of allergic asthma through Der p 2 peptide vaccination. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Jul;136(1):197-200.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2014.12.1938. Epub 2015 Feb 11.
45. Tscheppe A, Palmberger D, van Rijt L et al. Development of a novel Ara h 2 hypoallergen with no IgE binding or anaphylactogenic activity. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jan;145(1):229-238. doi: 10.1016/j.jaci.2019.08.036. Epub 2019 Sep 13.
46. Chung KF, Adcock IM. Precision medicine for the discovery of treatable mechanisms in severe asthma. *Allergy.* 2019 Sep;74(9):1649-1659. doi: 10.1111/all.13771. Epub 2019 Apr 15.