



Nanosystèmes oraux comme immunothérapie pour le traitement de l'allergie à l'arachide

Juan M. Irache

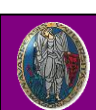
Université de Navarre



Académie nationale de Pharmacie
Santé Publique - Médicament - Produits de santé - Biologie - Santé et environnement

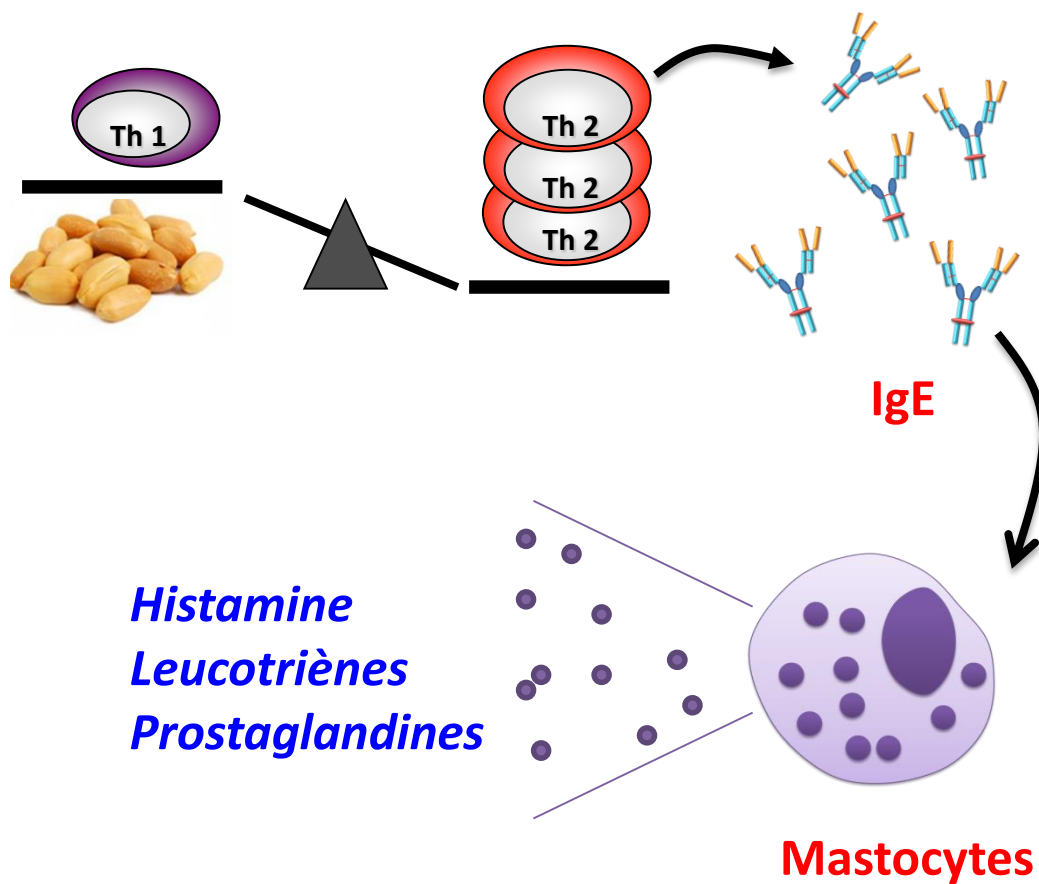
Allergie à l'arachide

- **Allergie persistante:** seuls 10-15% des enfants développent tolérance en grandissant
- **Allergie sévère:**
 - Rhinite, urticaire, un eczéma atopique, l'asthme, vomissements
 - Manifestations cliniques explosives: **choc anaphylactique**
- **Prévalence:**
 - EEUU, UK: près du 2%
 - Canada: 1,5%
 - France, Espagne: 0,5-0,7%
 - **La fréquence a doublée dans les dernières années**



Allergie Type I (hypersensibilité de type I)

- Déséquilibre de la balance des lymphocytes T en faveur de la population Th2
- Le contact avec l'allergène va produire une dégranulation des mastocytes induite par des anticorps IgE spécifiques, entraînant la libération de médiateurs vasoactifs

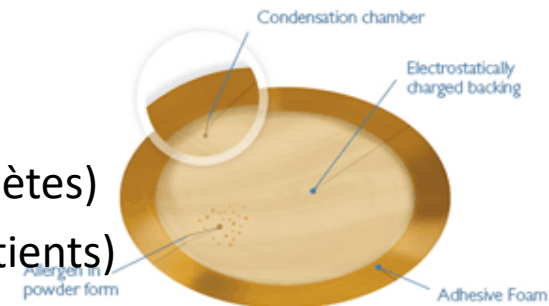


Prévention / traitement

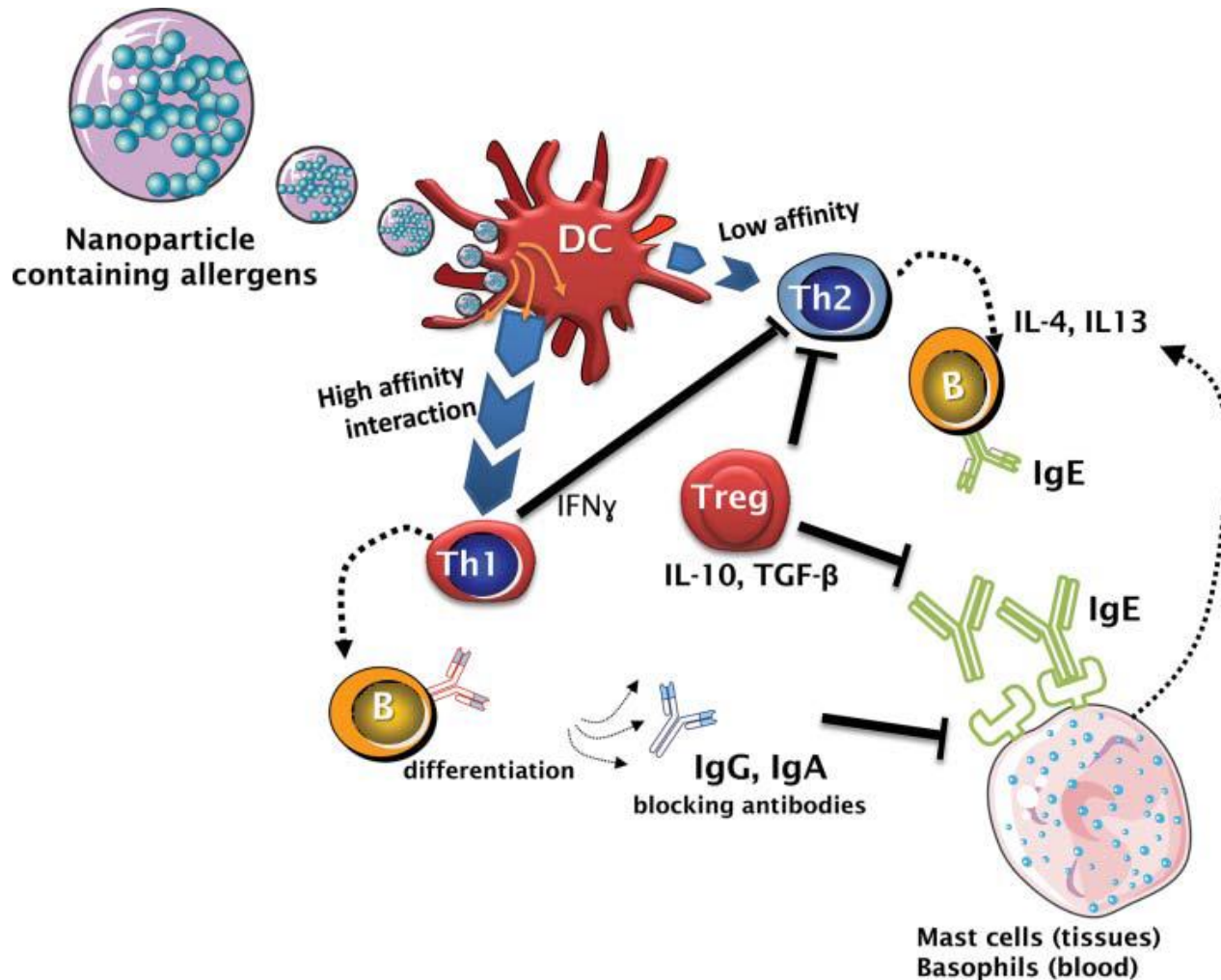
- Éviter de manière stricte le contact (aliments, cosmétiques)
 - Allergies croisées avec légumineuses: petits pois, lentilles, soja, haricots, Lupin (40%)
 - Allergies associées (50%) avec fruits à coque (noix, noisette, amande, pistache ...)
- Avoir des corticoïdes et la **seringue d'adrénaline auto-injectable**
- **Immunothérapie spécifique allergénique (ITA):** administration de faibles doses croissantes d'allergène pour induire désensibilisation (augmentation du seuil réactogène) ou tolérance (guérison)
 - **Traitements a longue-durée**
 - **Immunothérapie spécifique injectable:** abandonnée
 - **Immunothérapie spécifique sublinguale**
 - **Immunothérapie spécifique épicutanée (Viaskin)**
- **Immunothérapie spécifique orale**
 - Efficacité de 60 à 100 %
 - Seuils de tolérance passent de 10 mg à 25 g (40 cacahuètes)
 - Réapparition rapide d'une perte de tolérance (80 % patients)



Viaskin Technology



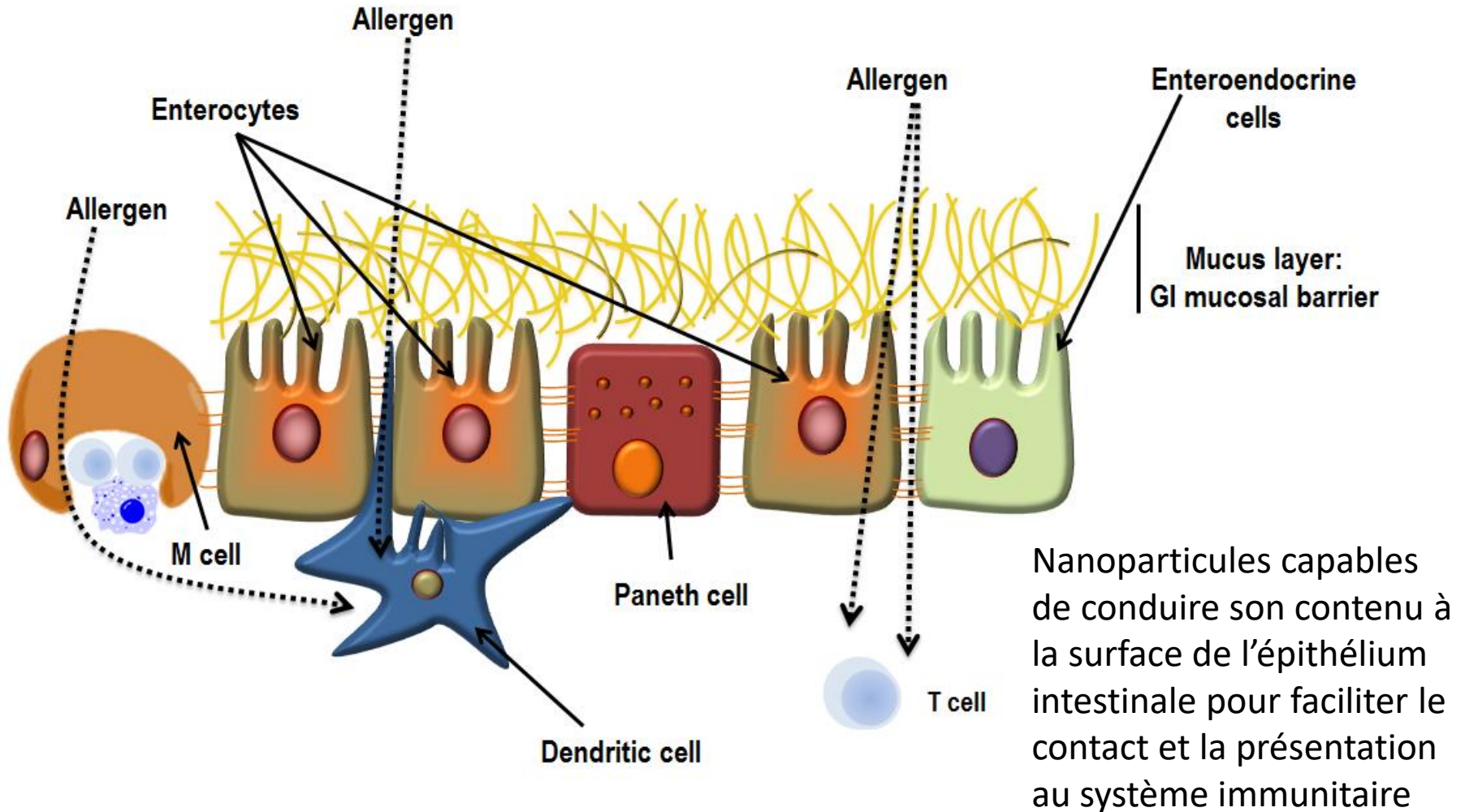
ITO basée sur l'utilisation d'adjuvants



Adjuvants pour moduler la réponse immunitaire (induire spécifiquement une réponse de type Th1) et accélérer le développement de la tolérance à l'allergène

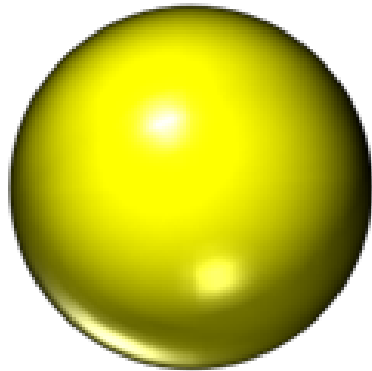


ITO basée sur l'utilisation d'adjuvants

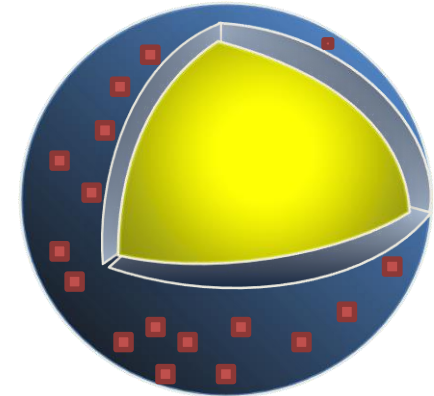
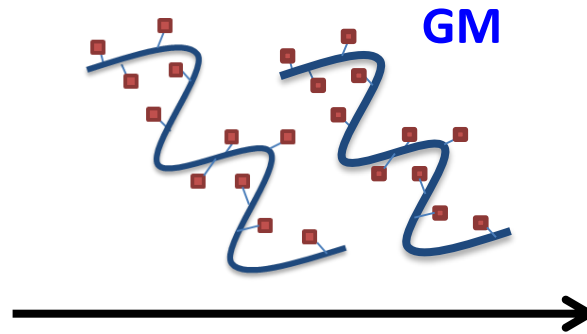


Objectif

- Développement des nanosystèmes comme stratégie d'immunothérapie orale pour l'allergie à l'arachide

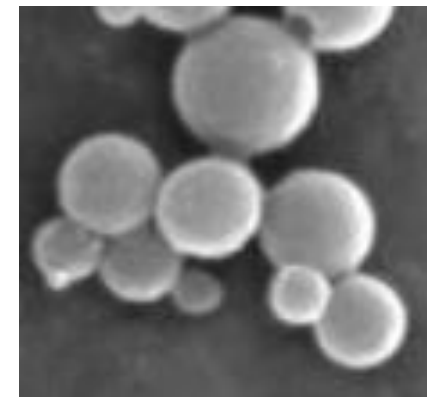
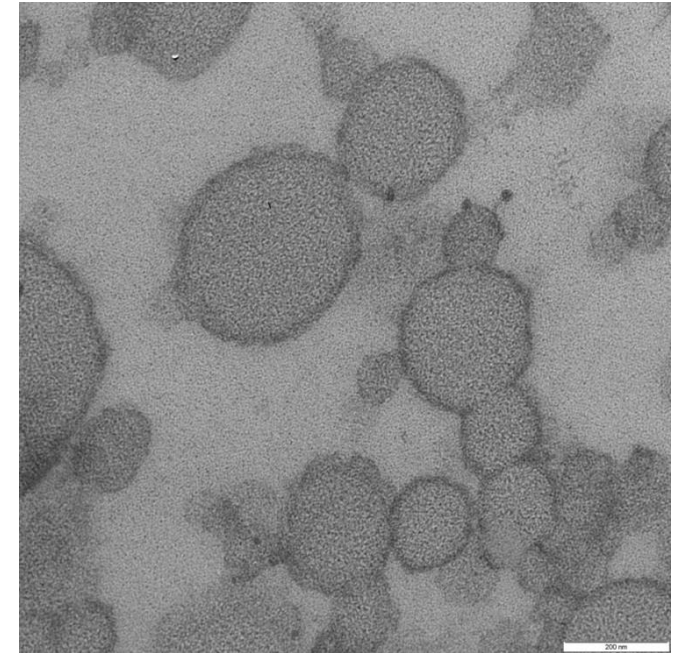
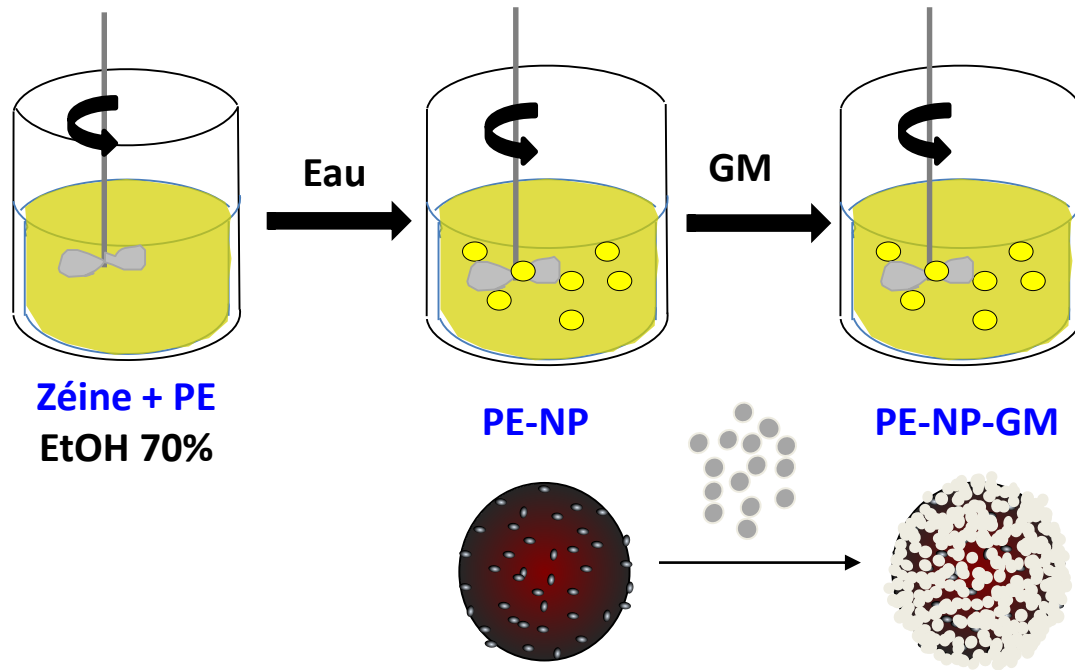


Nanoparticules
Extrait protéique (PE)



Propriétés ciblage
Propriétés d'immunostimulation

Préparation et caractérisation des nanoparticules

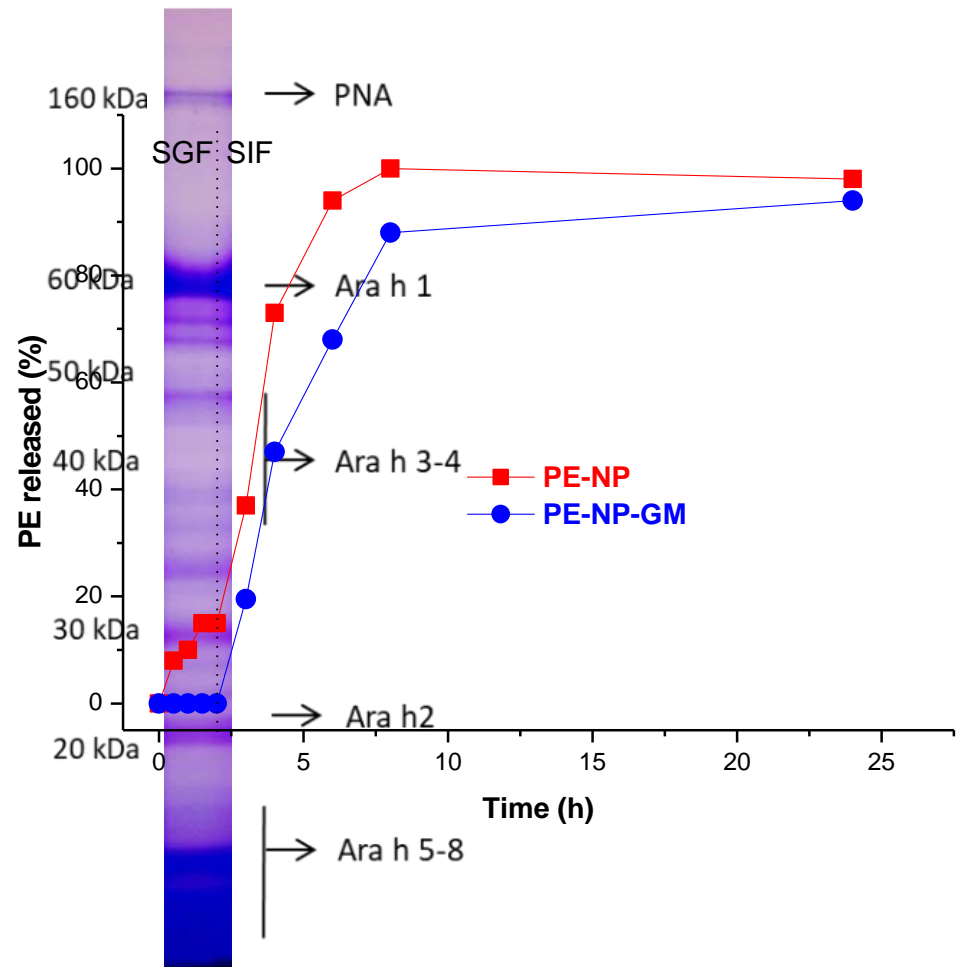


	Taille (nm)	Potentiel zêta (mV)	Contenu ($\mu\text{g}/\text{mg NP}$)
NP	232	-39	-
NP-GM	235	-50	-
PE-NP	234	-45	95
PE-NP-GM	237	-46	89

Préparation et caractérisation des nanoparticules

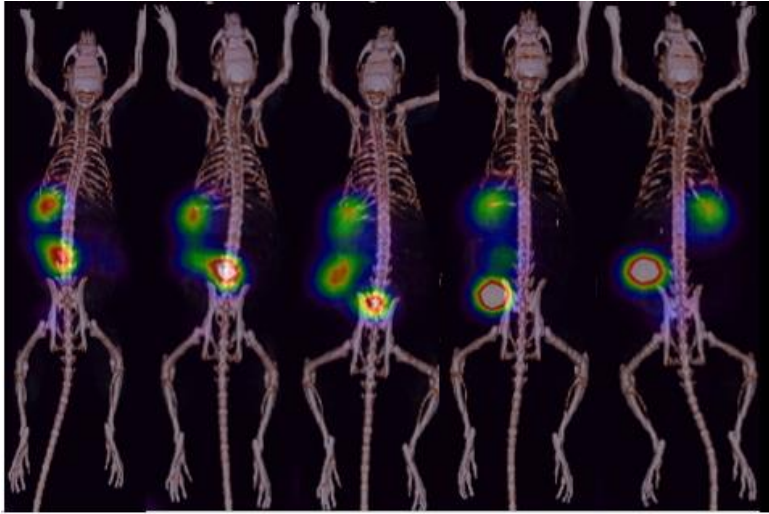
ID sequence	Protein name	Allergen	%Cov	Peptides (95%)
P43238	Cupin (Vicillin-type, 7s globulin)	Ara h1	62.14	108
B31XL2			62.21	111
E5G076			50.08	75
N1NG13			62.14	108
Q6PSU2	Conglutin (2S albumin)	Ara h2	66.86	21
Q8LKN1	Cupin (Legumin-type, 11S globulin, Glycin)	Ara h3	68.96	65
Q0GM57			61.90	30
E5G077			62.5	27
B5TYU1			74.72	65
Q9SQH7			47.74	42
O82580			53.45	40
A5Z1R0	Conglutin (2S albumin)	Ara h6	62.07	28
B4XID4	Conglutin (2S albumin)	Ara h7	34.15	4
B0YIU5	Pathogenesis-related protein, PR-10, Bet v1 family member	Ara h8	75.16	8
Q6VT83	23.57		3	
B6CG41	Non-specific lipid transfer protein type 1	Ara h9	56.52	5
Q647G5	Oleosin	Ara h10	40.83	6
Q45W87			15.33	2
Q45W86	Oleosin	Ara h11	10.22	2
Q9AXI1	Non-specific lipid transfer protein type 2	Ara h14	9.67	1
Q647G3	Non-specific lipid transfer protein type 1	Ara h15	21.69	1

Analyse protéomique par spectromètre TOF-MS/MS

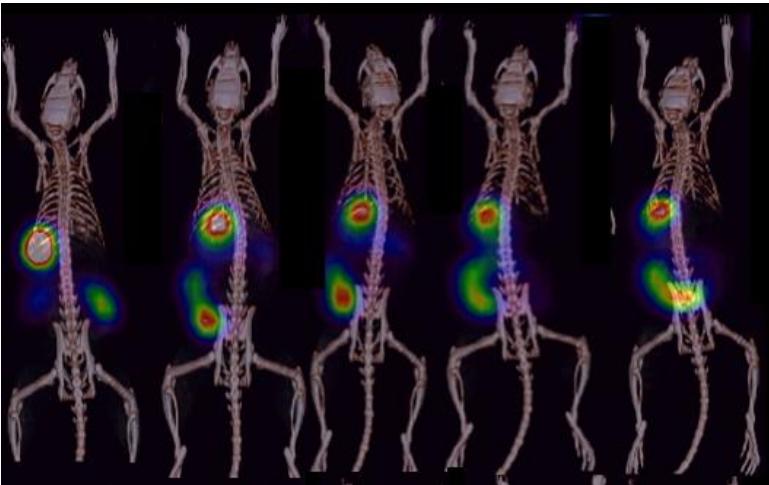
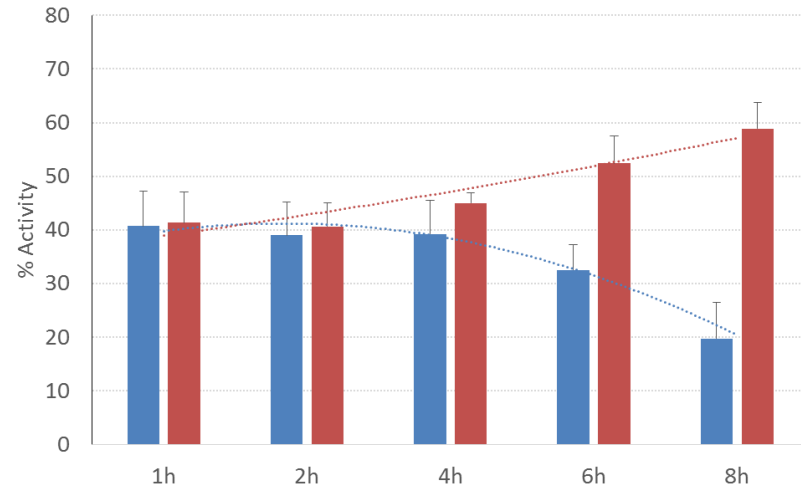


Distribution par imagerie nucléaire

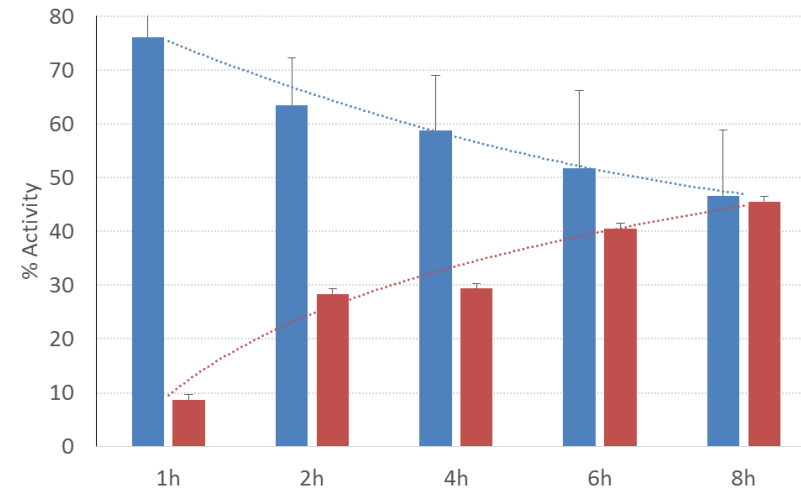
Marquage au technetium-99m



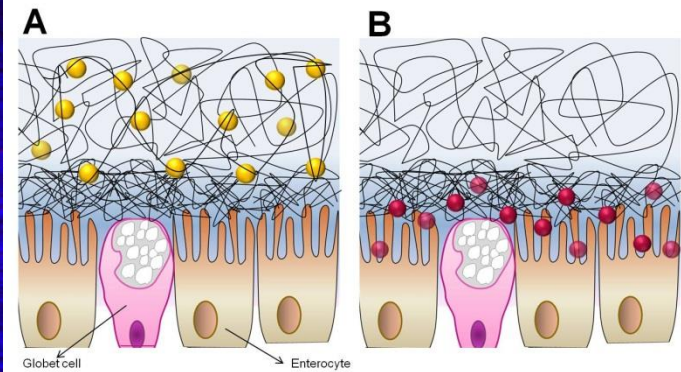
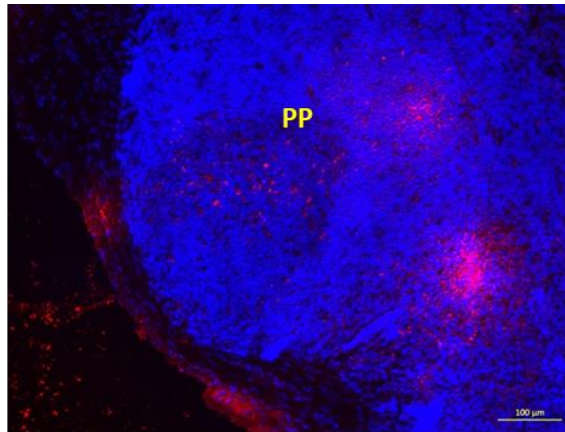
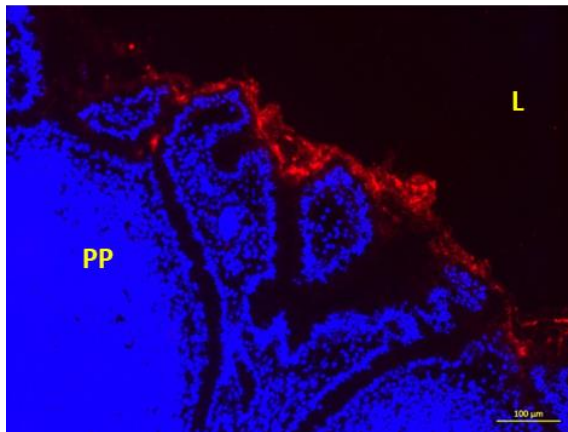
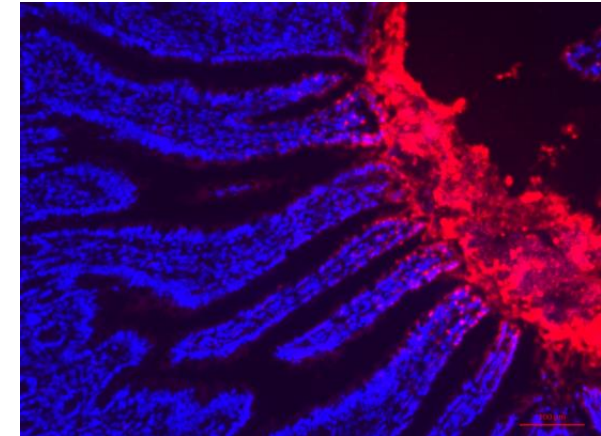
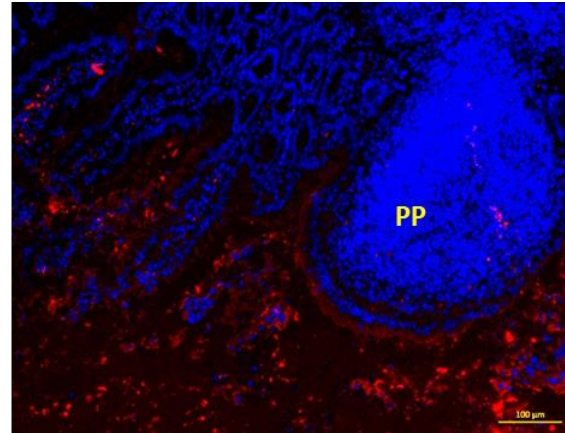
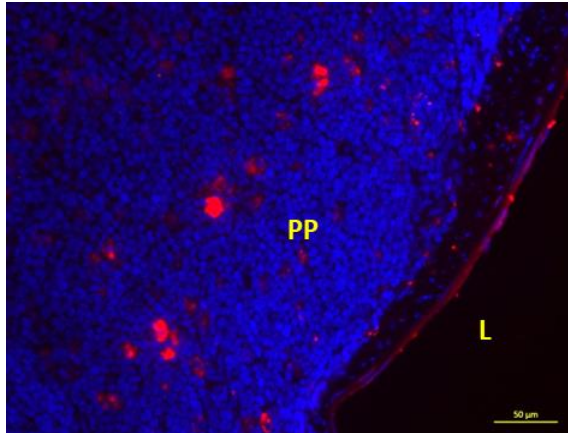
NP



NP-GM



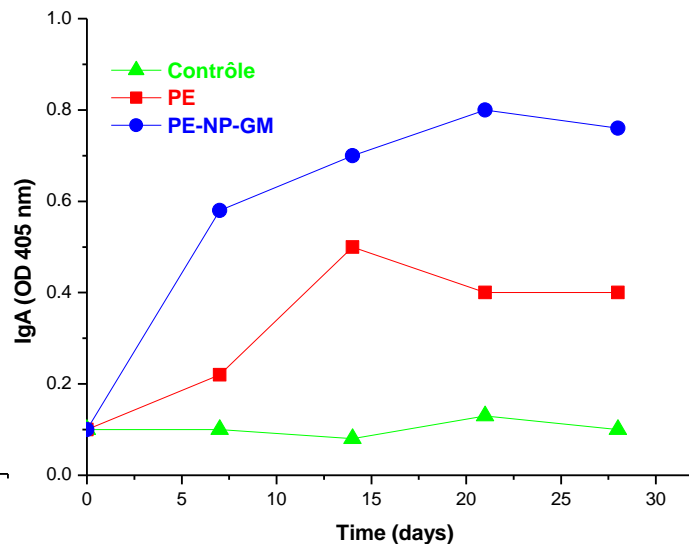
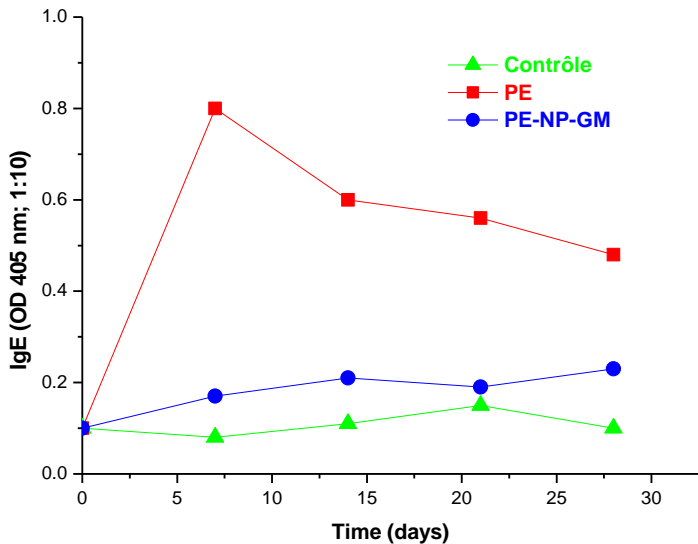
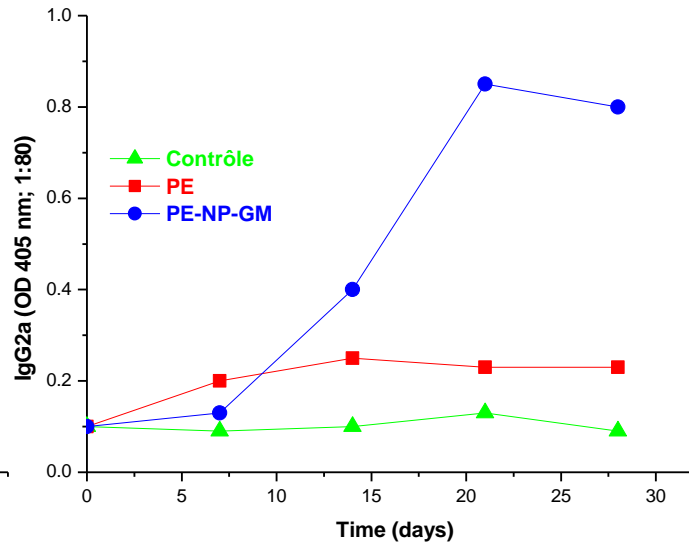
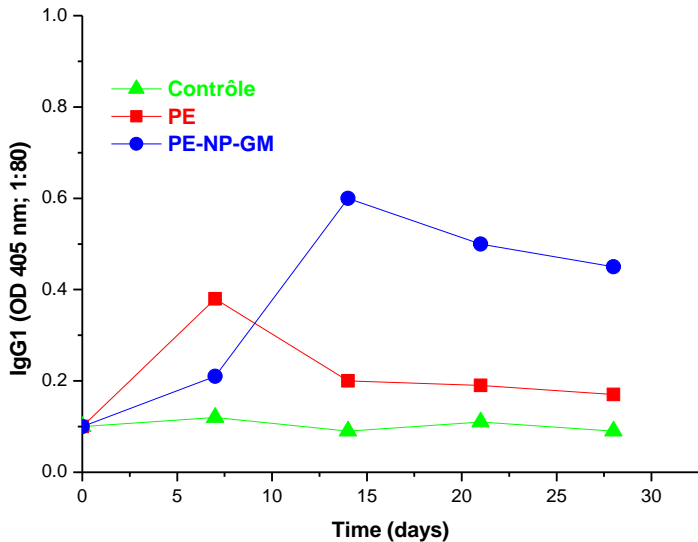
Distribution par imagerie fluorescence



Marquage avec Lumogen red
Muqueuse intestinale (iléum)



Évaluation de l'immunogénicité chez la souris CDI



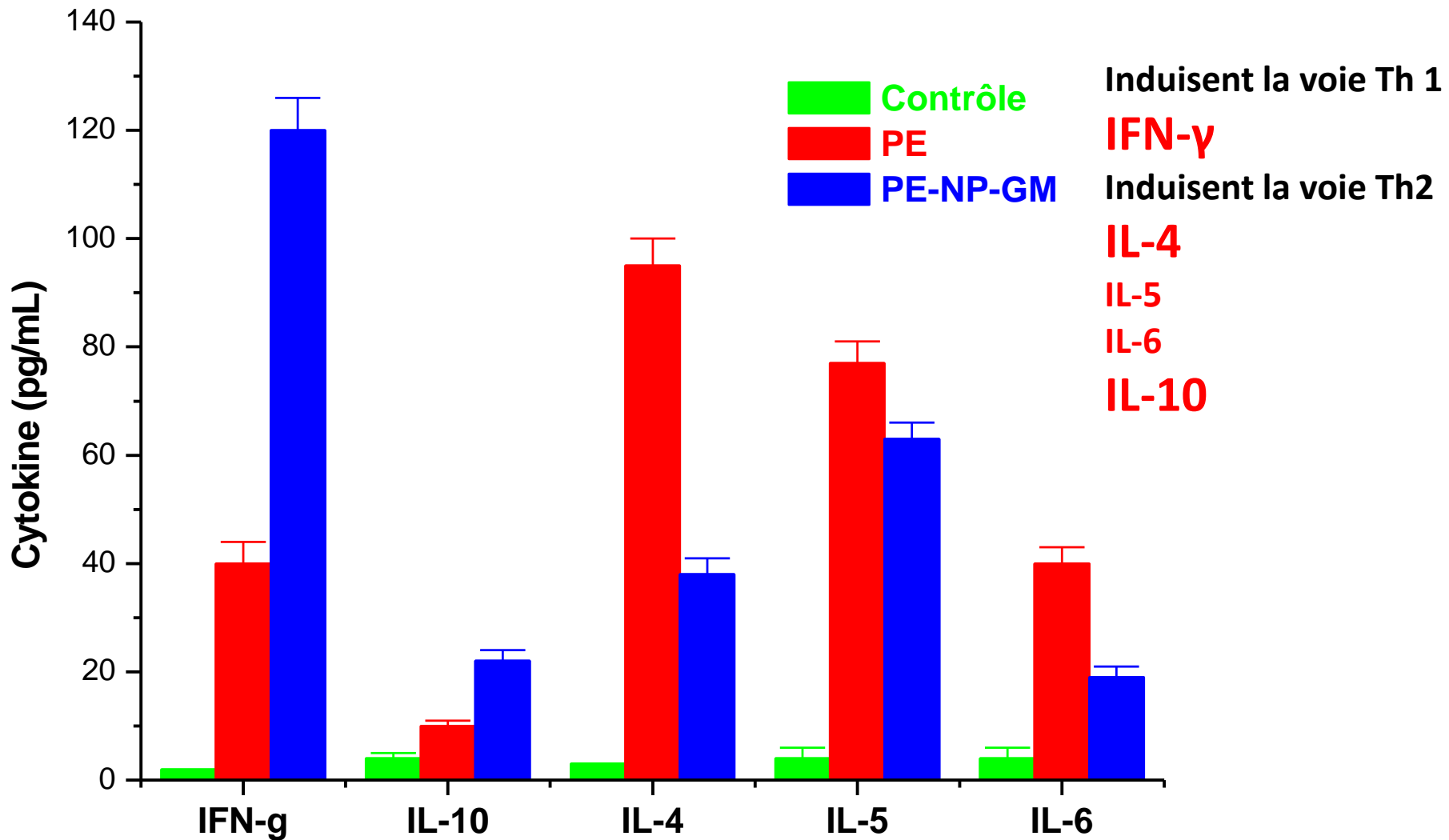
Voie orale (1 mg)
PE: solution de l'extrait protéique d'arachide

PE-NP-GM induisent des niveaux similaires de IgG1 et IgG2a.

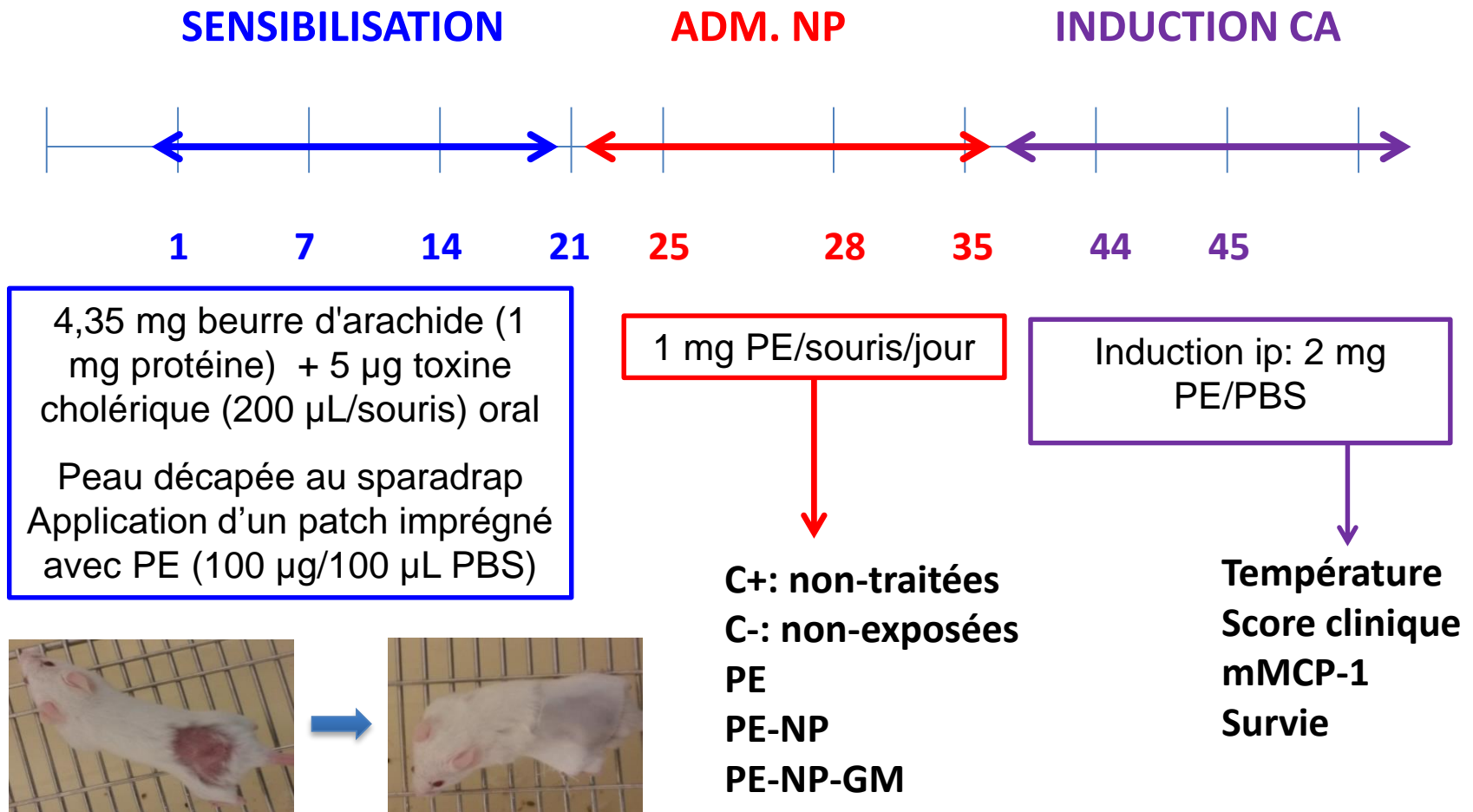
Le taux d'IgE spécifique est inférieur à celui observée chez les animaux immunisés avec PE.



Évaluation de l'immunogénicité chez la souris CDI



Étude chez un modèle de souris allergique à l'arachide



Étude chez un modèle de souris allergique à l'arachide

Modification température rectale et scores cliniques

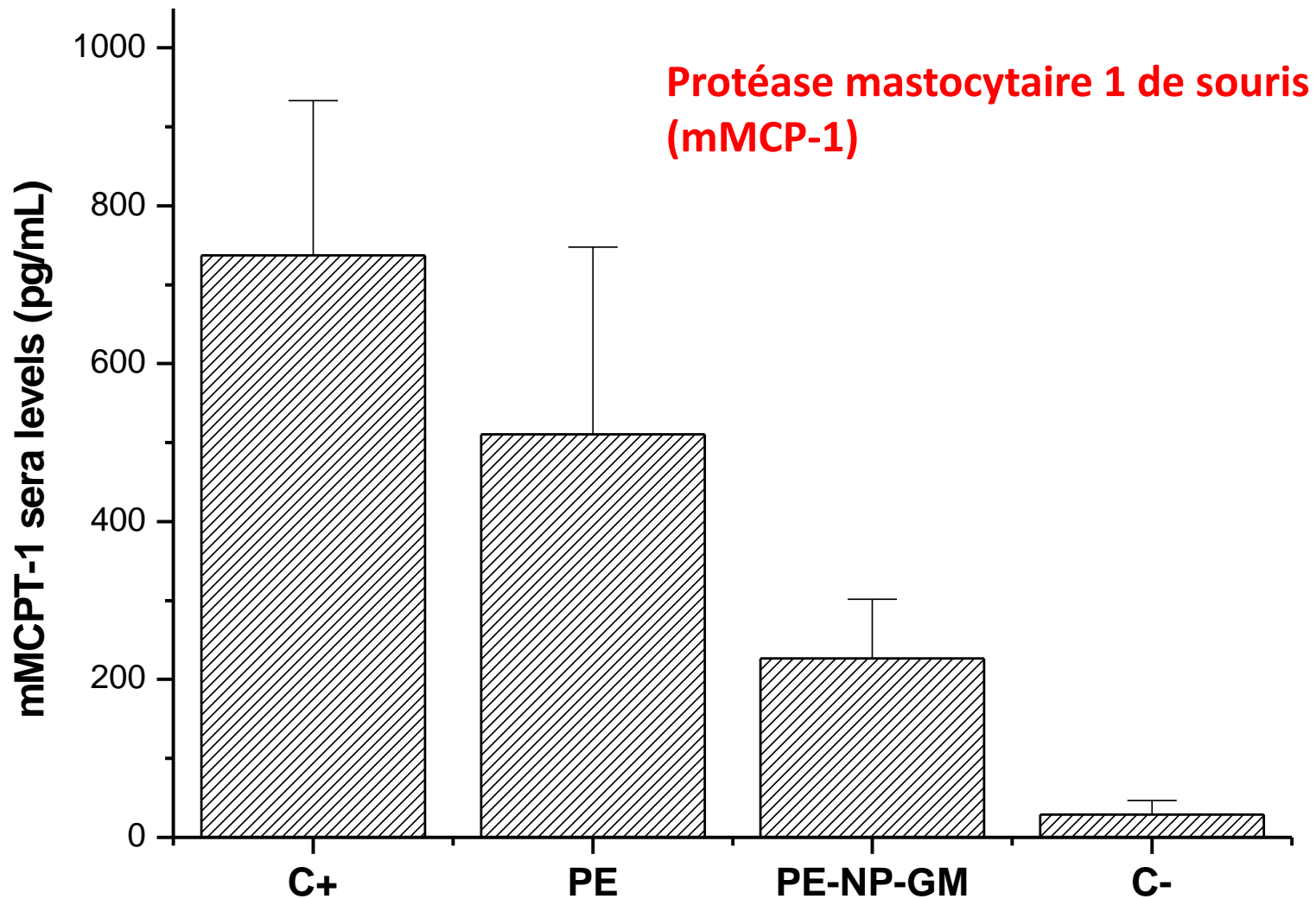
	Température (°C)	Cyanose	Poils herissés	Mobilité
Contrôle +	-4.7	+++	+++	+
PE	-3.2	+	++	+
PE-NP	-3.0	+	+	++
PE-NP-GM	-1,2	-	-	+++
Contrôle -	+0,5	-	-	+++

C+: non-traitées

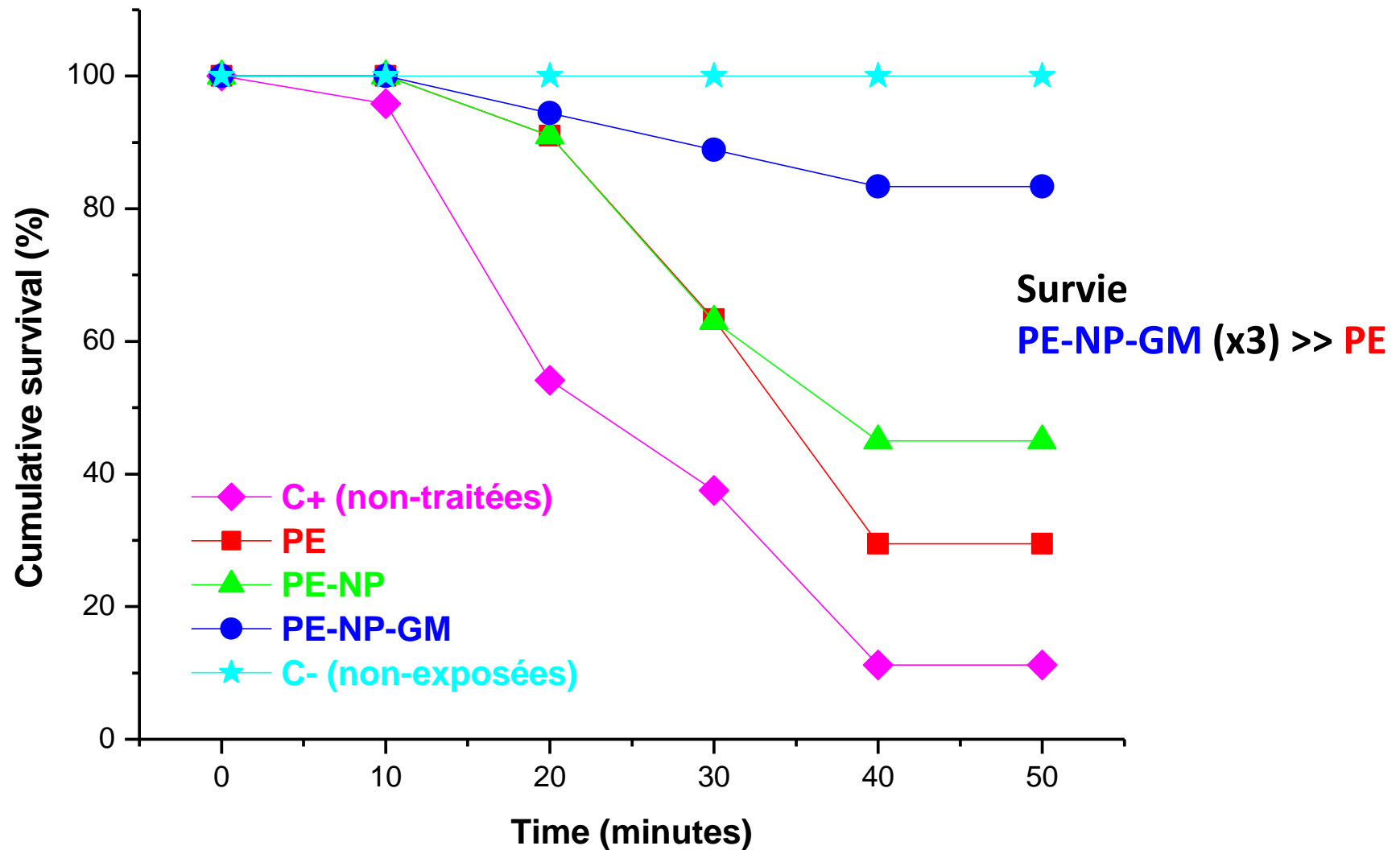
C-: non-exposées



Étude chez un modèle de souris allergique à l'arachide

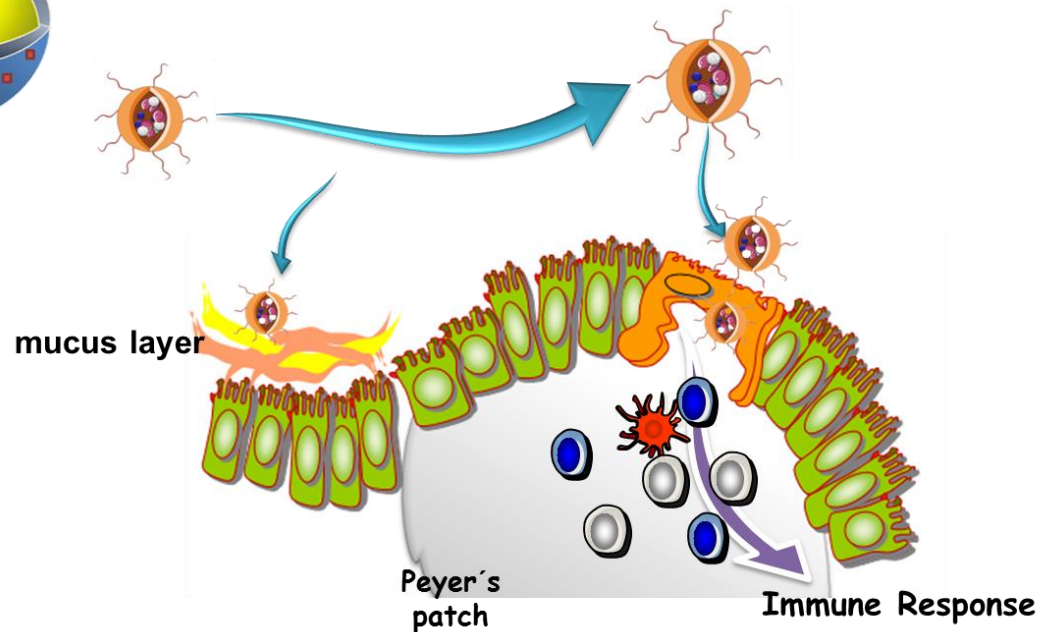
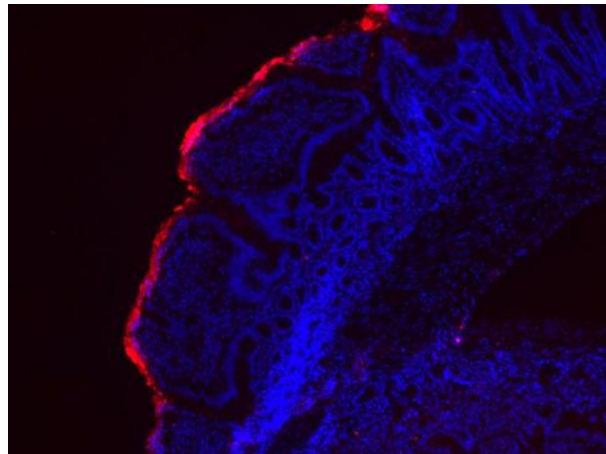
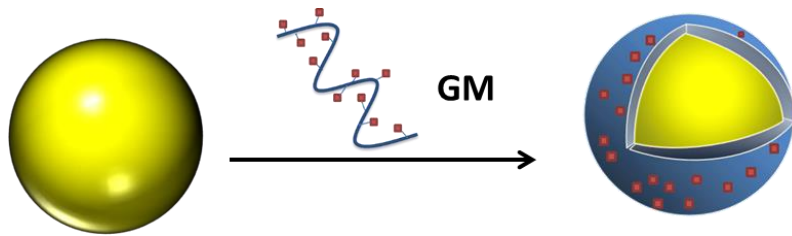


Étude chez un modèle de souris allergique à l'arachide



Conclusions

- Les nanoparticules développées sont capables de réduire les risques d'anaphylaxie et d'offrir un taux de protection significativement supérieur à celle obtenue par un traitement traditionnel.



Remerciements

- Dr. Ana Brotons
- Dr. Maite Agüeros
- Dr. Ivan Peñuelas
- Dr. Carlos Gamazo

- Dr. Marta Ferrer
- Dr. Gabriel Gastaminza



ASOCIACIÓN DE AMIGOS
DE LA UNIVERSIDAD DE NAVARRA

