



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie 58 (2018) 463–467

Mise au point

Utilisation des allergènes recombinants en immunothérapie allergénique

Use of recombinant allergens in allergenic immunotherapy

F. Lavaud^{a,*}, G. Dutau^b

^a Service des maladies respiratoires et allergiques, CHU de Reims, 45, rue Cognacq-Jay, 51092 Reims cedex, France

^b 9, rue Maurice-Alet, 31000 Toulouse, France

Reçu le 10 janvier 2018 ; accepté le 5 mars 2018

Disponible sur Internet le 20 avril 2018

Résumé

Les allergènes moléculaires et plus particulièrement ceux qui sont obtenus par recombinaison génétique ont fait l'objet d'essais cliniques en immunothérapie allergénique. Les premières publications, qui datent déjà d'une quinzaine d'années, ont porté sur 5 recombinants des allergènes majeurs du pollen de phléole, puis sur l'allergène majeur du pollen de bouleau rBet v 1. Par voie sous-cutanée ou par voie sublinguale, les résultats étaient positifs mais avec des problèmes de tolérance comparable aux extraits entiers. Des allergènes recombinants modifiés par dénaturation chimique ou segmentés sous forme de peptides, ou des mosaïques, sont utilisés pour réduire l'IgE réactivité tout en conservant leur vertu tolérogène. Ces essais sont encore pour la plupart en cours d'évaluation mais si les résultats paraissent prometteurs, beaucoup de chemin reste à parcourir avant de proposer une utilisation thérapeutique à grande échelle.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergène recombinant ; Immunothérapie allergénique ; Pollens ; Allergie ; Épitope T

Abstract

Molecular allergens, and more particularly those obtained through genetic recombination, have been investigated in allergenic immunotherapy clinical trials. The first publications, published some 15 years ago, first concerned five recombinant major timothy pollen allergens followed by the major birch pollen allergen rBet v 1. With both subcutaneous and sublingual administration, the results were positive, but involved tolerability problems comparable to those encountered with whole extracts. Recombinant allergens modified by chemical denaturation or segmented into peptides or mosaics are used to reduce IgE reactivity while conserving their tolerogenic properties. While most of these studies are currently underway, the results already appear promising, although much still remains to be done before the substances may be widely used in use in actual therapy.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Recombinant allergen; Allergenic immunotherapy; Pollens; Allergy; T cell epitope

1. Introduction

L'utilisation pratique des allergènes moléculaires naturels ou surtout recombinants obtenus par génie génétique dans un but thérapeutique est prometteuse mais n'est pas encore clairement définie.

Pour diverses raisons, les essais cliniques concernent essentiellement les pollens de graminées et de bouleau. Les allergènes majeurs sont parfaitement connus, aussi bien au niveau de leur structure que de leur fonction, les symptômes des pollinoses sont stéréotypés et le nombre de patients susceptibles d'entrer dans des protocoles de recherche est suffisamment grand.

Les résultats de ces essais peuvent paraître prometteurs mais il subsiste de nombreux obstacles à la commercialisation à large échelle de ces allergènes à but thérapeutique, en raison de leur

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lavaud.pro@laposte.net (F. Lavaud).

coût, de limites dans leur production et de protocoles de traitement qui restent à définir.

2. Résultats des premiers essais cliniques

Les premières publications rapportant les résultats d'une immunothérapie allergénique (ITA) effectuée avec des allergènes recombinants remontent déjà à plus d'une quinzaine d'années [1]. L'essai clinique par voie sous-cutanée en double insu de 5 allergènes recombinants (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5a, Phl p 5b et Phl p 6) dans la rhinite pollinique aux graminées associée ou non à un asthme a apporté des résultats cliniques positifs, associés à une augmentation significative des IgG1 et IgG4 spécifiques et à une diminution des taux d'IgE sériques spécifiques [2,3]. Dans un essai clinique multicentrique sur le pollen de bouleau, l'ITA par voie sous-cutanée utilisant le recombinant du bouleau rBet v 1 était aussi efficace que l'ITA menée avec un extrait standard d'allergène naturel nBet v 1 purifié [4]. Cependant, les propriétés antigéniques et la tolérance du recombinant étaient identiques à celle du composant naturel nBet v 1 et le schéma de traitement était le même avec montée progressive des doses et maintien mensuel des rappels pendant la phase d'entretien.

Pour améliorer la tolérance d'une ITA menée avec rBet v 1, une formulation en comprimés sublinguaux a été développée mais avec toujours la nécessité d'administrations multiples [5–8]. On a par ailleurs reproché à cette désensibilisation sublinguale d'induire des syndromes d'allergie orale et de stimuler la production d'IgE spécifiques, au moins en début de traitement [9].

Les essais cliniques publiés concernent les recombinants des pollens de graminées et de bouleau (Tableau 1). Globalement les allergènes recombinants peuvent remplacer les allergènes naturels de bouleau et de graminées dans les protocoles d'ITA. Ils offrent l'avantage d'être bien définis sur le plan moléculaire, biochimique et pharmacologique [9,10]. Ils sont faciles à produire et sont similaires d'un lot à l'autre. Les inconvénients concernent leur coût qui demeure élevé et les effets secondaires potentiels qui demeurent identiques à ceux des allergènes naturels. Les schémas de traitement ont été allégés mais nécessitent toujours des administrations multiples. Ils reflètent incomplètement le profil individuel de la sensibilisation qui se limite rarement à un allergène majeur [11], mais la plupart des patients sont sensibilisés à un nombre relativement faible de familles moléculaires [9]. Par ailleurs, ils ne permettent pas d'envisager une ITA préventive [10].

Le génie génétique permet de réduire les effets secondaires en synthétisant des allergènes recombinants modifiés et hypoallergéniques ou dénaturés par traitement chimique.

3. Allergènes recombinants modifiés

3.1. Dénaturation chimique

Les ITA utilisant des allergènes recombinants rBet v 1 dénaturés par voie chimique (réduction et alkylation) ont apporté des résultats positifs [12] mais il semble que la dénaturation

chimique demeure compliquée pour l'obtention d'un vaccin acceptable sur le plan pharmacologique [10]. La dénaturation chimique induit des agrégats de haut poids moléculaire dont la nature et le nombre est difficilement reproductible pour une exploitation commerciale. En effet, la réduction de l'IgE réactivité varie d'un lot à l'autre, ce qui minimise leur usage à des fins thérapeutiques [9,10].

3.2. Fragments et peptides dérivés d'allergènes recombinants

Des fragments d'allergènes recombinants, des allergènes mutés et des mosaïques d'allergènes ont été proposés. Ces modifications réduisent l'IgE réactivité en maintenant les épitopes T. Ainsi on a utilisé en ITA des fragments de 2 recombinants rBet v 1 associés à un trimère de aBet v 1 [13]. Ce traitement mené par voie sous-cutanée versus placebo était efficace : il induisait la synthèse d'anticorps IgG spécifiques bloquants, réduisait la production d'IgE associée à la saison pollinique et supprimait les effets secondaires médiés par les IgE. L'augmentation des IgG 1,2 et 4 concernait aussi les allergènes croisés comme les pollens d'aulne et de noisetier, le céleri, la carotte et la pomme [14]. Ceci était parallèle à l'amélioration des symptômes oraux secondaires à la consommation des aliments croisés.

Une autre étude [15] a montré l'efficacité d'un recombinant rBet v1 modifié sur les tests de provocation en chambre d'exposition allergénique. De plus fortes doses d'allergènes étaient bien tolérées par les patients mais avec une plus grande fréquence d'effets secondaires systémiques, à rapprocher d'un mécanisme médié par les lymphocytes T et prouvé par des *atopy-patch* tests positifs [16]. Ces phénomènes ont été rencontrés dans des études plus récentes utilisant par voie sous-cutanée des peptides de Bet v1 portant des épitopes T ou des peptides courts de Fel d 1 [17]. L'utilisation de peptides de plus longue chaîne d'acides aminés minimisait ces effets sans les supprimer [9].

On a également utilisé toujours avec succès des dérivés hypoallergéniques de rFel d 1 pour une ITA intralympatique [18,19] et 2 essais cliniques sont en cours avec le mutant hypoallergénique de la parvalbumine de carpe mCyp c 1 au cours d'ITA au poisson par voie sous-cutanée [20–22]. Des études sont également en cours pour l'allergie à l'arachide avec des allergènes recombinants modifiés (rAra h1, 2 et 3) encapsulés et utilisés par voie rectale [23,24].

D'autres voies de vaccination sont en cours d'évaluation, notamment la liaison covalente d'un peptide T à une protéine porteuse qui joue le rôle d'haptène. Ces vaccins ont été utilisés chez la souris et le lapin avec des peptides dérivés des allergènes majeurs des graminées (Phl p 1 et Phl p 5) [25], du bouleau (Bet v 1) [26], de l'olivier (Ole e 1) [27] et d'*Alternaria* (Alt a1) [28] couplés chimiquement à l'hémocyanine. Là-aussi, les résultats semblent encourageants.

4. Conclusion

Les différents protocoles de recherche clinique ayant utilisé des allergènes moléculaires sous forme de recombinants donnent globalement des résultats positifs avec une tolérance relative-

Tableau 1

Essais cliniques d'ITA avec des allergènes recombinants non modifiés (A) ou sous forme d'hypoallergènes (B).

Vaccin	Cible	Allergènes	Voie d'administration	Type d'essai	Année Résultats	Référence
A	Rhinite pollinique saisonnière	rBet v1	ITSC	Ouvert Phase II Efficacité Tolérance	2005 Non connus	NCT00266526 Non publiée
A	Rhinoconjonctivite saisonnière avec ou sans asthme	Pollen de bouleau /rBet v 1	ITSC	DACP Phase II Efficacité tolérance	2006 positifs	NCT00410930 Pauli et al. [3]
A	Rhinite pollinique saisonnière	Pollen de bouleau /rBet v 1	ITSL	DACP Phase I Efficacité Tolérance Pharmaco-dynamie	2006 Non connus	NCT00396149 Larsen et al. [5]
A	Rhinite pollinique saisonnière	rBet v 1	ITSL	Phase I Tolérance Pharmaco-dynamie	2006 positifs	NCT00889460 Larsen et al. [5]
A	Rhinoconjonctivite saisonnière	rBet v 1 (Oralair Bouleau)	ITSL	DACP Phase II–III Efficacité Tolérance	2009 positifs	NCT00901914 Larenas- Linnemann et al. [6]
A	Rhinite pollinique saisonnière	Rbet v 1	ITSC	Double insu Phase III Efficacité Tolérance	2009 Non connus	NCT00309062 Non publiée
A	Rhinite pollinique saisonnière	rBet v 1	ITSC	DACP Phase III	2012 Non connus	NCT00554983 Non publiée
A	Allergie alimentaire à la pomme croisée avec pollen de bouleau	rMal d 1, rBet v 1	ITSL	DACP Phase II Efficacité Tolérance	2014 Non connus	NCT01449786 Non publiée
A	Rhinoconjonctivite pollinique saisonnière avec ou sans asthme	Mélange rPhl p1, 2, 5a, 5b, 6	ITSC	DACP Phase III Efficacité Tolérance Pharmaco-dynamie	2003 positifs	Jutel et al. [2]
A	Rhinoconjonctivite pollinique saisonnière avec ou sans asthme	Mélange d'allergènes recombinants de <i>P. pratense</i>	ITSC	DACP Phase III Efficacité Tolérance	2008 Non connus	NCT00309036 Non publiée
A	Rhinoconjonctivite pollinique saisonnière avec ou sans asthme	Mélange rPhl p1, 2, 5a, 5b, 6	ITSC	DACP Phase II Efficacité Tolérance Dose-réponse	2011 Positifs	NCT00666341 Klimek et al. [3]
A	Rhinoconjonctivite pollinique saisonnière avec ou sans asthme	Mélange d'allergènes recombinants de <i>P. pratense</i> (AL0704rP)	ITSC	DACP Phase III Efficacité Tolérance	2013 Non connus	NCT00671268 Non publiée
A	Rhinoconjonctivite pollinique saisonnière avec ou sans asthme	Mélange rPhl p1, 2, 5a, 5b, 6	ITSC	DACP Phase III Efficacité Tolérance	2015 Non connus	NCT01353755 Non publiée
B	Allergiques au pollen de bouleau	Pollen de bouleau /rBet v1-FV	ITSC	Ouvert Phase II Efficacité Tolérance	2005 Non connus	NCT00266556 Non publiée
B	Allergiques au pollen de bouleau	Pollen de bouleau /rBet v1 et rBet v 1-FV	ITSC	DACP Efficacité Tolérance Immunologie	2008 Positifs	Niederberger V., et al. [13]

Tableau 1
(Suite)

Vaccin	Cible	Allergènes	Voie d'administration	Type d'essai	Année Résultats	Référence
B	Allergiques au pollen de bouleau	Pollen de bouleau /rBet v1-FV	ITSC	DACP Phase III Efficacité Tolérance	2009 Non connus	NCT00309062 Non publiée
B	Allergiques au pollen de bouleau	Pollen de bouleau /rBet v1-FV	ITSC	DACP Phase II Efficacité (chambre d'exposition)	2011 Positifs	NCT01490411 Meyer et al. [14]
B	Allergiques au pollen de bouleau	Pollen de bouleau /rBet v1-FV	ITSC	DACP Phase III Efficacité Tolérance	2012 Non connus	NCT00554983 Non publiée
B	Allergiques au pollen de bouleau	Pollen de bouleau /rBet v1-FV	ITSC	DACP Phase II Immunologie Histologie	2013 Non connus	NCT00841516 Non publiée
B	Allergiques au pollen de bouleau	Pollen de bouleau /rBet v1-FV	ITSC	DACP Phase II Tolérance	2013 Positifs	Meyer et al. [14]
B	Allergiques alimentaires au poisson	rCyp s 1 modifié	ITSC	DACP Phase I-II Tolérance	Non débuté	Zuidmeer- Jongejan et al. [22]
B	Allergiques alimentaires à la pêche	rPru p3 modifié	ITSC	DACP Phase I-II Tolérance	Non débuté	Zuidmeer- Jongejan et al. [22]
B	Allergiques alimentaires à l'arachide	rAra h 1, rAra h 2, rAra h 3 modifiés et encapsulés	Rectal	Phase I Tolérance	2010 Positifs	NCT00850668 Wood et al. [24]

Les références sont celles de « clinicalTrials.gov » ou de la littérature. Adapté de [1] et [11]. ITSC : immunothérapie sous-cutanée ; ITSL : immunothérapie sub-linguale ; DACP : double insu contre placebo ; FV : *folding variant*.

ment correcte pour les peptides dérivés des allergènes majeurs. À l'inverse des APSI, ils peuvent être considérés comme de vrais médicaments qui pourraient obtenir une AMM. Mais est-ce réalisable pour le futur ? Il faudra auparavant résoudre de nombreux problèmes, industriels, économiques, éthiques, peser les risques bénéfiques/risques et les comparer aux résultats d'autres schémas thérapeutiques qu'ils soient pharmacologiques ou immunologiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Jutel M, Solarewicz-Madejek K, Smolinska S. Recombinant allergens. The present and the future. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8:1534–43.
- [2] Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608–13.
- [3] Klimek L, Schendzielorz P, Pinol R, Pfaar O. Specific subcutaneous immunotherapy with recombinant grass pollen allergens: first randomized dose-ranging safety study. *Clin Exp Allergy* 2012;42:936–45.
- [4] Pauli G, Larsen TH, Rak S, Horak F, Pastorello E, Valenta R, et al. Efficacy of recombinant birch pollen vaccine for the treatment of birch-allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:951–60.
- [5] Larsen TH, Poulsen LK, Melac M, Combebias A, Andre C, Malling H. Safety and tolerability of grass pollen tablets in sublingual immunotherapy—a phase I study. *Allergy* 2006;10:1173–6.
- [6] Larenas-Linnemann D. Oralair Birch, a recombinant major birch pollen allergen tablet for sublingual immunotherapy of allergic rhinitis caused by birch pollen. *Curr Opin Investig Drugs* 2010;11:586–96.
- [7] Grönlund H, Gafvelin G. Recombinant Bet v 1 vaccine for treatment of allergy to birch pollen. *Hum Vaccin* 2010;6:970–7.
- [8] Nony E, Bouley J, Le Mignon M, Lemoine P, Jain K, Horiot S, et al. Development and evaluation of a sublingual tableted based on recombinant Bet v 1 in birch pollen-allergic patients. *Allergy* 2015;70:795–804.
- [9] Marth K, Focke-Tejkl M, Lupinek C, Valenta R, Niederberger V. Allergen peptides, recombinant allergens and hypoallergens for allergen-specific immunotherapy. *Curr Treat Options Allergy* 2014;1:91–106.
- [10] Valenta R, Campana R, Focke-Tejkl M, Niederberger V. Vaccine development for allergen-specific immunotherapy based on recombinant allergens and synthetic allergen peptides: lessons from the past and novel mechanisms of action for the future. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:351–7.
- [11] Ferreira F, Wolf M, Wallner M. Molecular approach to allergy diagnosis and therapy. *Yonsei Med J* 2014;55:839–52.
- [12] Spertini F, Perrin Y, Audran R, Pellaton C, Boudousquié C, Barbier N, et al. Safety and immunogenicity of immunotherapy with Bet v 1-derived contiguous overlapping peptides. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:239–40.
- [13] Niederberger V, Horak F, Vrtala S, Spitzauer S, Krauth MT, Valent P, et al. Vaccination with genetically engineered allergens prevents progression of allergic disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(Suppl. 2):14677–82.
- [14] Niederberger V, Reisinger J, Valent P, Krauth MT, Pauli G, van Hage M, et al. Vaccination with genetically modified birch pollen allergens: immune and clinical effects on oral allergy syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1013–6.

- [15] Meyer W, Narkus A, Salapatek AM, Häfner D. Double-blind, placebo controlled, dose-ranging study of new recombinant hypoallergenic Bet v 1 in an environmental exposure chamber. *Allergy* 2013;68:724–31.
- [16] Campana R, Moritz K, Marth K, Neubauer A, Huber H, Henning R, et al. Frequent occurrence of T cell-mediated late reactions revealed by atopy patch testing with hypoallergenic rBet v 1 fragments. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:601–9.
- [17] Haselden BM, Larché M, Meng Q, Shirley K, Dworski R, Kaplan AP, et al. Late asthmatic reactions provoked by intradermal injection of T-cell peptides epitopes are not associated with bronchial mucosal infiltration of eosinophils or T(H)2-type cells or with elevated concentration of histamine or eicosanoids in bronchoalveolar fluid. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:394–403.
- [18] Senti G, Cramer R, Kuster D, Johansen P, Martinez-Gomez JM, Graf N, et al. Intralymphatic immunotherapy for cat allergy induces tolerance after only 3 injections. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1290–6.
- [19] Zaleska A, Eiwegger T, Soyer O, van de Veen W, Rhyner C, Soyka MB, et al. Immune regulation by intralymphatic immunotherapy with modular allergen translocation MAT vaccine. *Allergy* 2014;69:1162–70.
- [20] Swoboda I, Bugajska-Schretter A, Linhart B, Verdino P, Keller W, Schulmeister U, et al. A recombinant hypoallergenic parvalbumin mutant for immunotherapy of IgE-mediated fish allergy. *J Immunol* 2007;178:6290–6.
- [21] Douladiris N, Linhart B, Swoboda I, Gstöttner A, Vassilopoulou E, Stolz M, et al. In vivo allergenic activity of a hypoallergenic mutant of the major fish allergen Cyp c 1 evaluated by means of skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:493–5.
- [22] Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK, Neubauer A, Asturias J, Blom L, et al. FAST: towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy* 2012;2:5.
- [23] Valenta R, Niespodziana K, Focke-Tejkl M, Marth K, Huber H, Neubauer A, et al. Recombinant allergen what does the future hold? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:860–4.
- [24] Wood RA, Sicherer SH, Burks AW, Grishin A, Henning AK, Lindblad R, et al. A phase I study of heated/phenol-killed, *E. coli*-encapsulated, recombinant modified peanut proteins Ara h 1, Ara h 2, and Ara h 3 (EMP-123) for the treatment of peanut allergy. *Allergy* 2013;68:803–8.
- [25] Focke-Tejkl M, Campana R, Reiningger R, Lupinek C, Blatt K, Valent P, et al. Dissection of the IgE and T-cell recognition of the major group 5 grass pollen allergen Phl p 5. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:836–45.
- [26] Focke M, Linhart B, Hartl A, Wiedermann U, Sperr WR, Valent P, et al. Non-anaphylactic surface-exposed peptides of the major birch pollen allergen, Bet v 1, for preventive vaccination. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1525–33.
- [27] Twaroch TE, Focke M, Civaj V, Weber M, Balic N, Mari A, et al. Carrier-bound, nonallergenic Ole e 1 peptides for vaccination against olive pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:178–84.
- [28] Twaroch TE, Focke M, Fleischmann K, Balic N, Lupinek C, Blatt K, et al. Carrier-bound Alt a 1 peptides without allergenic activity for vaccination against *Alternaria alternata* allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:966–75.