



ELSEVIER
MASSON

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique xxx (2008) xxx-xxx

REVUE FRANÇAISE
D'ALLERGOLOGIE
ET D'IMMUNOLOGIE CLINIQUE

<http://france.elsevier.com/direct/REVCLI/>

Lettre à la rédaction

Induction d'IgG spécifiques au cours d'une désensibilisation effectuée avec des allergènes recombinants

Induction of specific IgG in the course of immunotherapy with recombinant allergens

Mots clés : IgG spécifiques ; Désensibilisation ; Allergènes recombinants

Keywords: Specific IgG; Immunotherapy; Recombinant allergens

Le premier effet immunologique décrit au cours de la désensibilisation fut l'apparition dans le sérum des sujets désensibilisés aux pollens, d'anticorps thermostables bloquants, identifiés par la suite comme étant des IgG [1]. La concentration des IgG spécifiques s'est révélée être corrélée avec la quantité d'allergènes administrée [2]. Cela a été démontré en particulier lors de désensibilisations effectuées avec des venins d'hyménoptères [3]. Parmi les quatre sous-classes d'immunoglobulines, les IgG4 augmentent de manière prépondérante au cours de la désensibilisation [4].

Les allergènes recombinants Bet v 1 et Bet v 2 sont efficaces in vivo et in vitro pour diagnostiquer une sensibilisation aux pollens de bouleau. Il est primordial de démontrer que des molécules issues de la biologie moléculaire peuvent induire des modifications immunologiques comparables à celles qui ont été décrites avec les allergènes naturels. Nous avons pu tester l'activité allergénique de deux molécules différentes de Bet v 1 (fragments et trimères), ces deux molécules ayant été injectées au cours d'un protocole multicentrique de désensibilisation [5]. Nous rapportons ici les résultats des dosages d'IgG1 et d'IgG4 dirigés contre Bet v 1, l'allergène majeur du bouleau, réalisés chez les 26 patients strasbourgeois. Ces dosages ont été effectués avant le début du traitement de désensibilisation, cinq à 15 jours avant la huitième injection correspondant idéalement à la dose maximale injectée de 80 µg, après la saison pollinique, et 12 mois après le début du traitement. Les résultats sont représentés dans la Fig. 1. Comme pour l'analyse qui prend en compte la totalité des patients [5], nous avons pu montrer que l'injection de vaccin modifié (fragments et trimères) entraîne une réponse immunologique au niveau des immunoglobulines IgG1 et IgG4 qui s'oppose nettement à l'évolution de ces mêmes immunoglobulines chez les sujets témoins soumis à un environnement pollinique identique. Le maximum des taux d'IgG1 et d'IgG4 chez les sujets désensibilisés se situe dans tous les cas lors du deuxième prélèvement qui a été réalisé juste avant l'injection de la dose maximum tolérée. Après l'arrêt des injections, on note une décroissance progressive des immunoglobulines IgG1 et IgG4, un peu plus marquée pour les IgG4 chez la majorité des patients.

Ces résultats montrent que l'injection d'allergènes recombinants modifiés entraîne une augmentation des IgG spécifiques, principalement des IgG4. Des résultats comparables avec des injections d'allergènes recombinants ont été obtenus dans d'autres études [6–8]. Des études du même type ont été effectuées avec des allergènes standardisés dont le contenu en allergènes majeurs a été déterminé. Ainsi, dans une désensibilisation effectuée avec un extrait d'allergène de chat, dont la quantité en allergène majeur de Fel d 1 est connue, l'augmentation des IgG4 est différente selon les protocoles utilisés ; les taux d'IgG4 étant très augmentés avec des doses de 3 et 15 µg par rapport à des doses de 0,6 µg de Fel d 1 [9]. Lorsque les injections de désensibilisation sont arrêtées, la chute des IgG spécifiques survient habituellement au cours du quatrième trimestre qui suit l'arrêt de la désensibilisation [10]. Lorsque les taux d'IgG4 sont mesurés, on observe également une décroissance pendant la première année où la désensibilisation a été arrêtée [11]. Au cours de la désensibilisation au venin d'hyménoptères, des taux d'IgG entre 3 et 10 µg/ml peuvent être mesurés dans le sérum des patients désensibilisés, et l'arrêt des injections est suivi d'une décroissance avec retour au taux initial en six à 12 mois [10]. Cela est tout à fait comparable aux résultats rapportés ici. En effet, avec les allergènes modifiés du bouleau (Bet v 1 trimère et Bet v 1 fragment), nous avons observé un profil d'évolution des IgG1 et des IgG4 tout à fait similaire.

Le rôle physiopathologique des IgG spécifiques dans l'efficacité de la désensibilisation reste en fait toujours controversé. En effet, dans certaines études une augmentation du taux d'IgG était reliée à une évolution favorable [12–14]. D'autres auteurs cependant n'ont pas pu mettre en évidence une concordance entre l'augmentation des taux d'anticorps bloquants et l'amélioration clinique [15–18]. Ainsi, l'augmentation des IgG au cours de la désensibilisation ne pourrait être qu'un marqueur, témoin de l'immunogénicité du produit injecté. Ce sont essentiellement les études in vitro qui ont montré qu'en présence de sérums prélevés chez des sujets désensibilisés et contenant des taux élevés d'IgG spécifiques, les basophiles sensibilisés mis en contact avec l'antigène

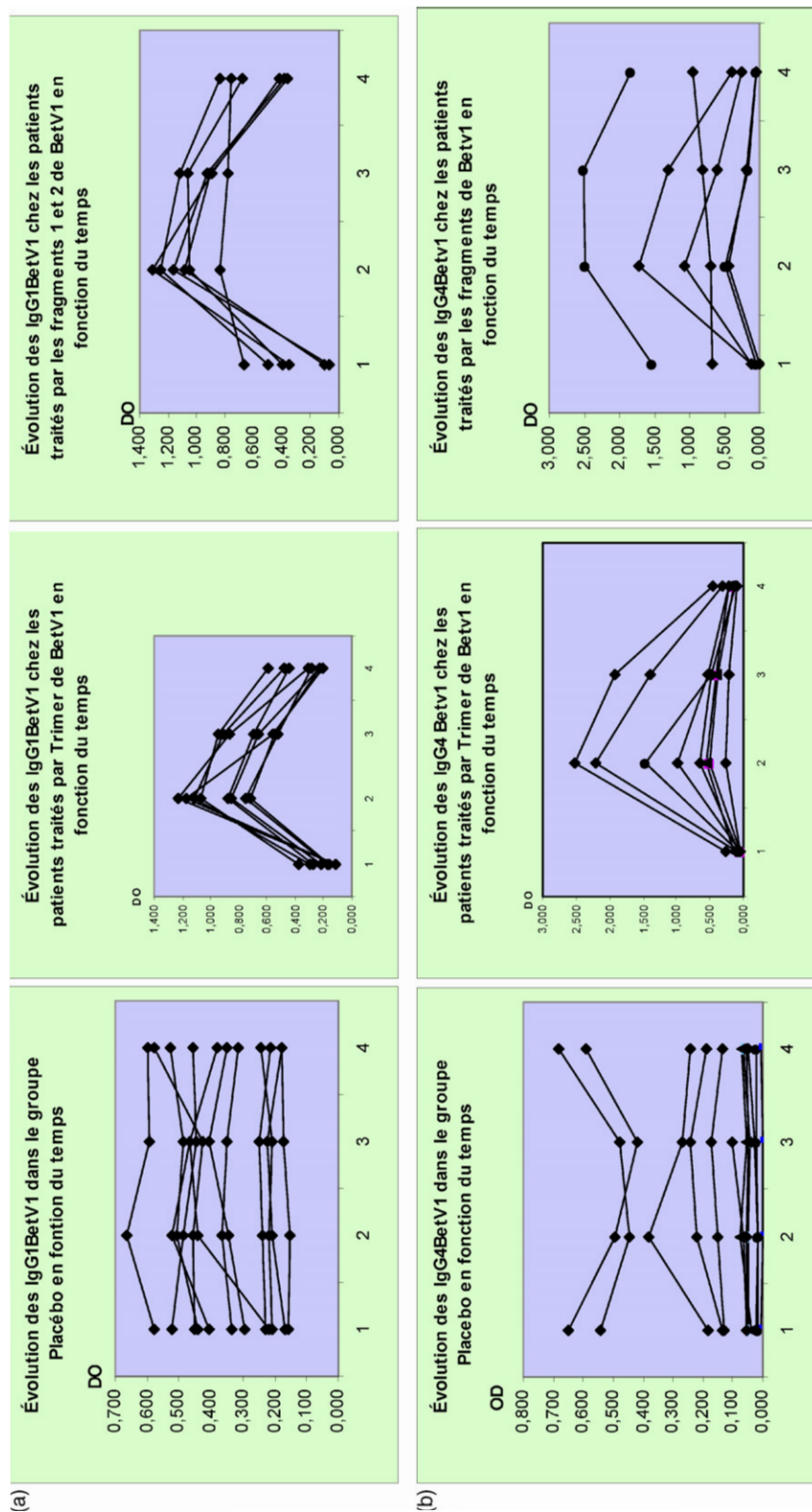


Fig. 1. Évolution des IgG1 Fig. 1(a) et des IgG4 Fig. 1(b) anti-Bet v 1 et chez des patients traités par placebo. En ordonnée : D.O. mesuré au test Elisa. En abscisse : T1, T2, T3 et T4 correspondent aux différents temps où les prélèvements ont été effectués. T1 : avant le début de la désensibilisation. T2 : cinq à 15 jours avant la huitième injection (soit entre deux et trois mois après le début du traitement de désensibilisation). T3 : après la saison pollinique. T4 : 12 mois après le début de la désensibilisation.

spécifique libéraient moins d'histamine [5,19–21]. Un changement précoce de la spécificité des anticorps IgG a été mis en évidence au cours de la désensibilisation ultra-rush aux hyménoptères par Milchs et al. [22]. Toutefois, d'autres investigations devraient approfondir cette hypothèse pour conférer un rôle à ce phénomène dans la désensibilisation spécifique. Une autre hypothèse proposée par Nouri-Aria et al. est l'inhibition de la présentation des complexes allergènes-IgE aux cellules B par les IgG4 [23,24]. Cette diminution de la présentation aux cellules immunocompétentes pourrait expliquer l'amélioration survenant au cours des désensibilisations spécifiques [25]. Ces travaux vont dans le même sens que ceux présentés antérieurement par van Nerven, montrant que les IgG étaient capables d'inhiber la présentation des antigènes par les cellules B aux cellules T, ce qui à terme entraîne une tolérance spécifique [26].

Au total, l'augmentation des IgG1 et des IgG4, qui est confirmée par notre étude, prouve essentiellement le pouvoir immunogène des allergènes recombinants utilisés. Cependant, sur ce nombre restreint de patients nous n'avons pas pu clairement établir une différence d'efficacité clinique entre le groupe de patients désensibilisés et celui traité par placebo.

Références

- [1] Lichtenstein LM, Holtzman NA, Burnett LS. A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J Immunol* 1968;101:317–24.
- [2] Lichtenstein LM, Norman PS, Winkenwerder WL. Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am J Med* 1968;44:514–24.
- [3] Golden DBK, Meyers DA, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Clinical relevance of the venom specific immunoglobulin G antibody level during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:489–93.
- [4] Aalberse RC, van Milligan F, Tan KY, Stapel SO. Allergen specific IgG4 in atopic disease. *Allergy* 1993;48:559–69.
- [5] 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):14677–82.
- [6] Klimek L, Bachert C, Doerner C, Meyer H, Narkus A. Specific immunotherapy with recombinant birch pollen allergen rBet v 1-FV is clinically efficacious. *Allergy Clin Immunol Int* 2005;(Suppl No. 1):15.
- [7] 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.
- [8] Pauli G, Malling H, Rak S, Pastorello E, Purohit A, Larsen T et al. Clinical efficacy of subcutaneous immunotherapy in birch pollen allergic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with recombinant Bet v 1 versus natural Bet v 1 or standardized birch extract. Vienna, Austria: European Academy of Allergology and Clinical Immunology; 10–14 June 2006, 83 abstract
- [9] Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double blind placebo controlled immunotherapy dose response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:155–61.
- [10] Golden DB, Addison BI, Gadde J, Kagey-Sobotka A, Valentine MD, Lichtenstein LM. Prospective observations on stopping prolonged venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:162–7.
- [11] Hedlin G, Heiborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, et al. Long term follow up of patients treated with a three year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;54:313–9.
- [12] Djurup R, Osterballe O. IgG subclass antibody response in grass pollen allergic patients undergoing specific immunotherapy. Prognostic value of serum IgG subclass antibody levels early in immunotherapy. *Allergy* 1984;39:433–41.
- [13] Moss RB, Hsu YP, Kwasnicki JM, Sullivan MM, Reid MJ. Isotopic and antigenic restriction of the blocking antibody response of ryegrass pollen: correlation of rye group I antigen specific IgG1 with clinical response 1987; 79: 387–98.
- [14] Gehlhar K, Schlaak M, Becker W, Bufer A. Monitoring allergen immunotherapy of pollen allergic patients: the ratio of allergen specific IgG4 to IgG1 correlates with clinical outcome. *Clin Exp Allergy* 1999;29:497–506.
- [15] Djurup R, Malling HJ. High IgG antibody level is associated with failure of immunotherapy with inhalant allergens. *Clin Allergy* 1987; 17:459–68.
- [16] Muller U, Helbling A, Bishof M. Predictive value of venom specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 1989;44:412–8.
- [17] Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. Venom specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin Exp Allergy* 1993;23:647–60.
- [18] Birkner T, Rumpold H, Jarolim E, Ebner H, Breitenbach M, Skvaril F, et al. Evaluation of immunotherapy induced changes in specific IgE, IgG and IgG subclass in birch pollen allergic patients by means of immunoblotting. *Allergy* 1990;45:418–26.
- [19] Levy DA, Lichtenstein LM, Goldstein EO, Ishizaka K. Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy. *J Clin Invest* 1971;50:360–9.
- [20] Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, Sperr WR, Krauth MT, Majlesi Y, et al. Allergen specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophile histamine release by therapy induced blocking antibodies. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1171–208.
- [21] Mahler V, Vrtala S, Kuss O, Diepgen TL, Suck R, Cromwell O, et al. Vaccines for birch pollen allergy based on genetically engineered hypoallergenic derivatives of the major birch pollen allergen Bet v 1. *Clin Exp Allergy* 2004;34:510–2.
- [22] Michils A, Baldassare S, Ledent C, Mairesse M, Gossart B, Duchateau J. Early effect of ultra rush venom immunotherapy on the IgG antibody response. *Allergy* 2000;55:455–62.
- [23] Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, Jacobson MR, Walker SM, Wilcock LK. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172:3252–9.
- [24] Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025–34.
- [25] Hardy CL, Rolland JM, O'Hehir RE. Blocking antibodies in allergen immunotherapy: the Yin and Yang. *Clin Exp Allergy* 2004;34:510–2.
- [26] van Neerven RJJ, Wikborg T, Lund G, Jacobson B, Brinch-Nielsen A, Arnved J, et al. Blocking antibodies induced by specific allergy vaccination prevent the activation of CD4 T cells by inhibiting serum-IgE-facilitated allergen presentation. *J Immunol* 1999;163:2944–52.

Hassan S. El
A. Purohit
G. Pauli*

Département de pneumologie, hôpitaux universitaires de
Strasbourg, 67091 Strasbourg cedex, France

S. Spitzauer
V. Niederberger
R. Valenta

Christian Doppler Laboratory for Allergy Research,
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

*Auteur correspondant

Address e-mail : Gabrielle.Pauli@chru-strasbourg.fr
(G. Pauli)