

**Répertoires d'épitopes IgE de deux comprimés
d'extraits de pollen(s) de graminées destinés
à l'immunothérapie allergénique
- Thierry BATARD**

JES du RNSA, 23 novembre 2018

AVERTISSEMENT

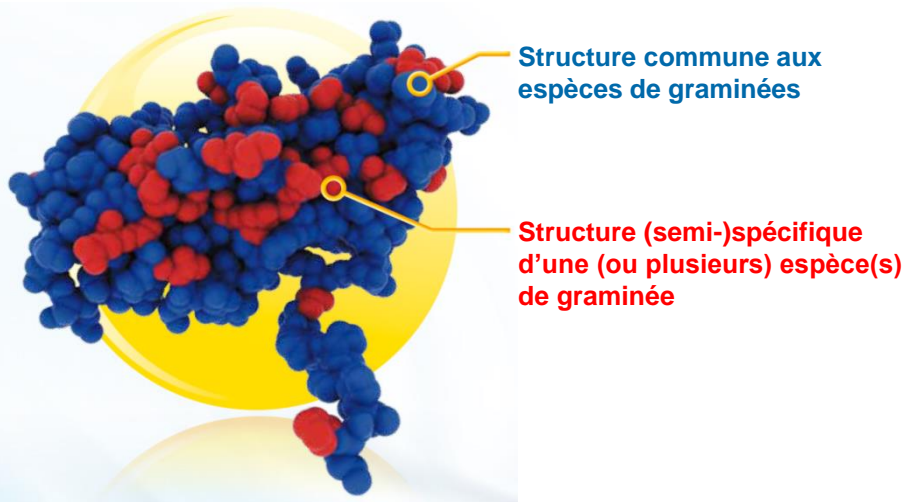
Données in vitro versus données cliniques

CONTEXTE

- 👉 Les graminées couvrent environ 1/4 des terres émergées (Shantz HL. *Ecology* 1954 ; 35 : 143-145)
- 👉 Les pollens de graminées sont la source d'allergènes la plus importante après les acariens de la poussière de maison (Worm M *et al. J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013 ; 11 : 653-661)
- 👉 Les pollens de différentes espèces de graminées ne montrent qu'une **allergénicité croisée partielle** (Chabre H *et al. Clin. Exp. Allergy* 2010 ; 40 : 505-519)

CHABRE H *et al.* MOLECULAR VARIABILITY OF GROUP 1 AND 5 GRASS POLLEN ALLERGENS... *CLIN. EXP. ALLERGY* 2010 ; 40 : 505-519

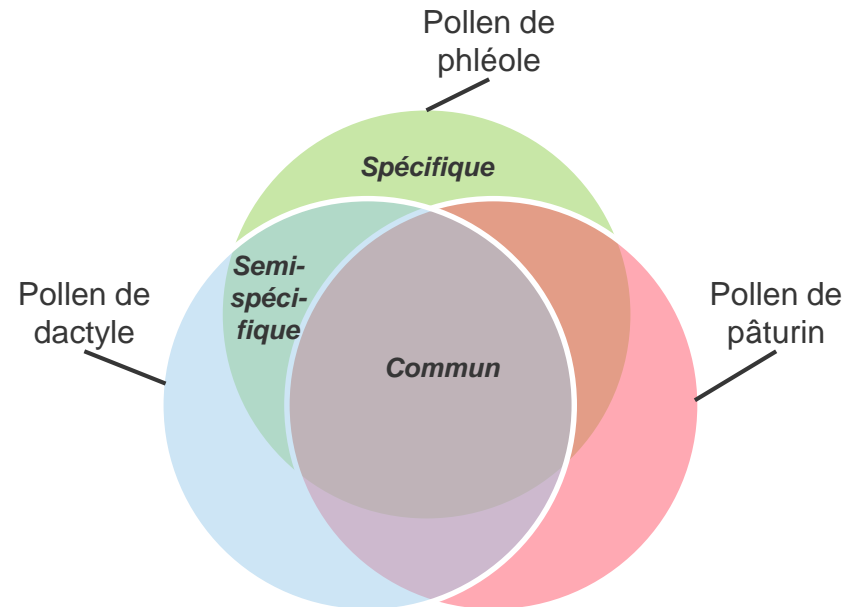
Modélisation 3D de l'allergène majeur de groupe 1 des pollens de graminées (Ant o 1, Dac g 1, Lol p 1, Phl p 1, Poa p 1, ...)



=> Certains épitopes reconnus par les IgE de patients sont constitués de structures (semi-)spécifiques

=> Idem pour les allergènes de groupe 5 (Ant o 5, Dac g 5, ...)

Répertoires d'épitopes d'allergènes de pollens de graminées reconnus par les IgE de patients allergiques



=> Les répertoires d'épitopes IgE des pollens de différentes espèces ne coïncident pas

CONTEXTE

- 👉 Les graminées couvrent environ 1/4 des terres émergées (Shantz HL. *Ecology* 1954 ; 35 : 143-145)
- 👉 Les pollens de graminées sont la source d'allergènes la plus importante après les acariens de la poussière de maison (Worm M *et al. J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013 ; 11 : 653-661)
- 👉 Les pollens de différentes espèces de graminées ne montrent qu'une **allergénicité croisée partielle** (Chabre H *et al. Clin. Exp. Allergy* 2010 ; 40 : 505-519)

Conclusion : Dès lors que les patients allergiques sont exposés aux pollens de plusieurs espèces de graminées, on s'attend:

- (1) à ce que le pollen d'une seule de ces espèces de graminées couvre moins largement le répertoire d'épitopes reconnus par les IgE de ces patients que les pollens de plusieurs espèces de graminées différentes

CONTEXTE

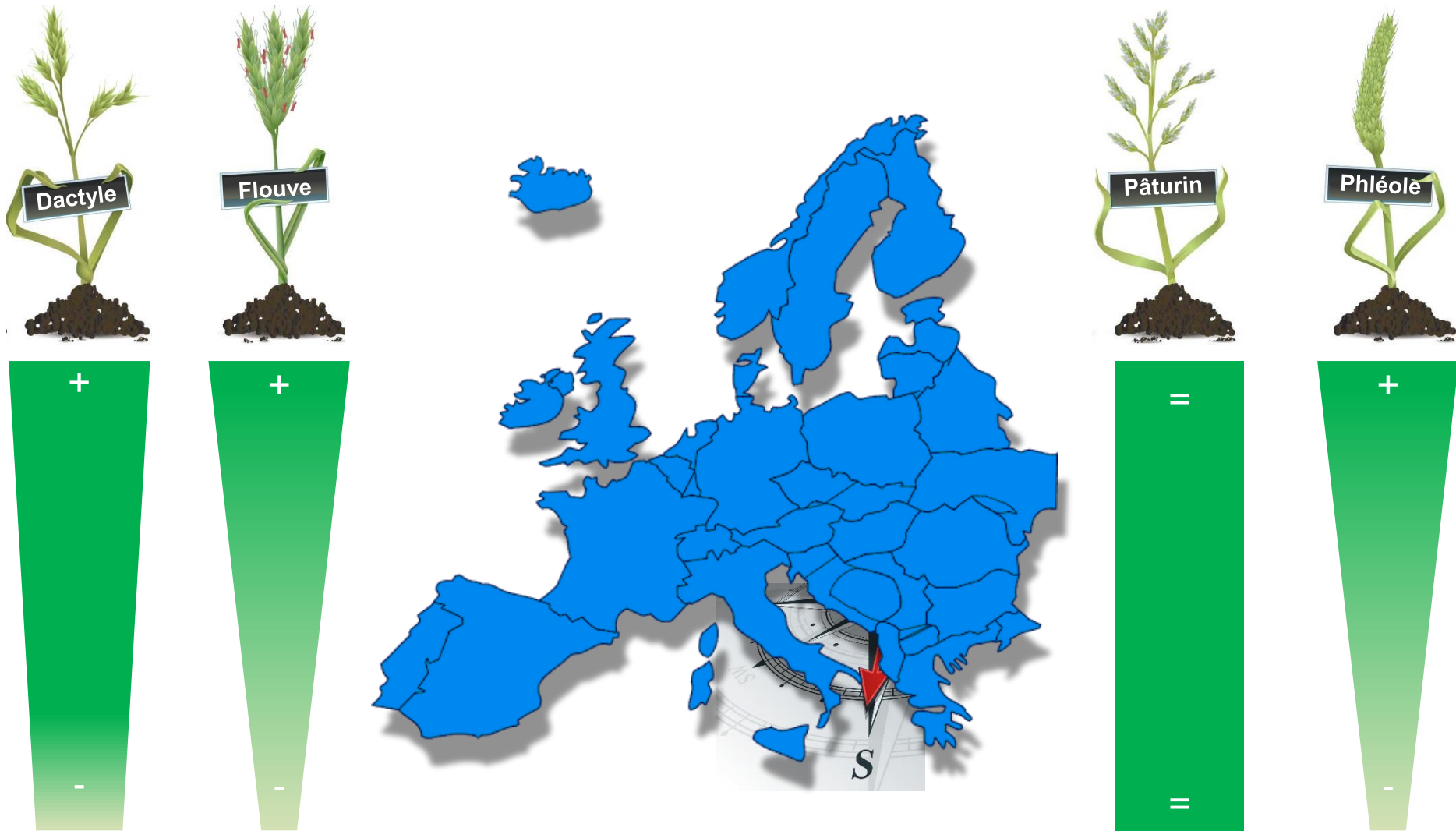
- 👉 Les graminées couvrent environ 1/4 des terres émergées (Shantz HL. *Ecology* 1954 ; 35 : 143-145)
- 👉 Les pollens de graminées sont la source d'allergènes la plus importante après les acariens de la poussière de maison (Worm M *et al. J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013 ; 11 : 653-661)
- 👉 Les pollens de différentes espèces de graminées ne montrent qu'une **allergénicité croisée partielle** (Chabre H *et al. Clin. Exp. Allergy* 2010 ; 40 : 505-519)
- 👉 **La distribution des graminées varie selon l'espèce** (Jaeger S. *Clin. Exp. Allergy Rev.* 2008 ; 8 : 2-6)

Conclusion : Dès lors que les patients allergiques sont exposés aux pollens de plusieurs espèces de graminées, on s'attend:

- (1) à ce que le pollen d'une seule de ces espèces de graminées couvre moins largement le répertoire d'épitopes reconnus par les IgE de ces patients que les pollens de plusieurs espèces de graminées différentes

JAEGER S. EXPOSURE TO GRASS POLLEN IN EUROPE.

CLIN. EXP. ALLERGY REV. 2008 ; 8 : 2-6

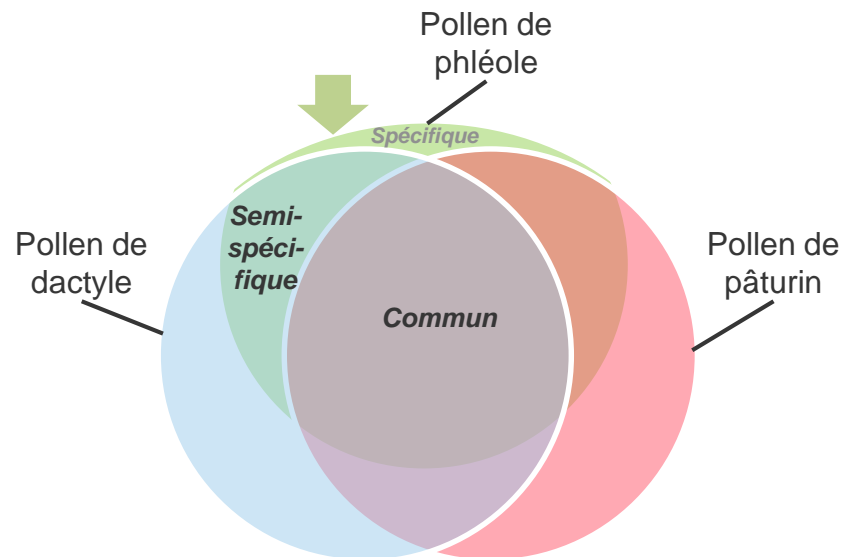
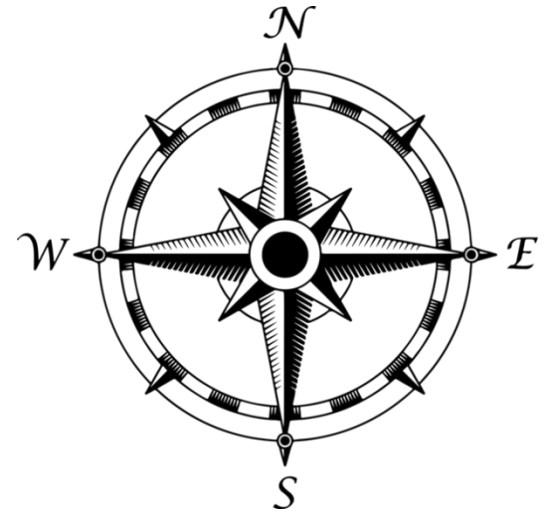
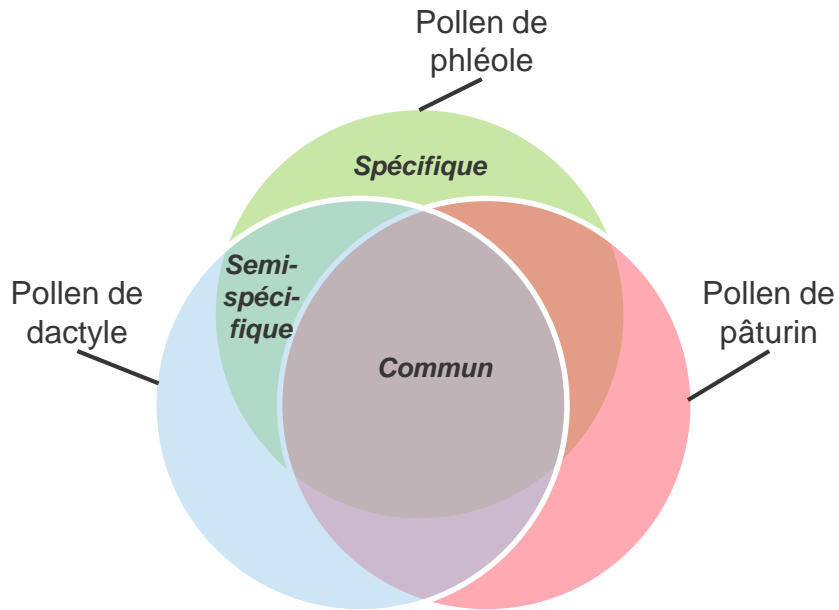


CONTEXTE

- 👉 Les graminées couvrent environ 1/4 des terres émergées (Shantz HL. *Ecology* 1954 ; 35 : 143-145)
- 👉 Les pollens de graminées sont la source d'allergènes la plus importante après les acariens de la poussière de maison (Worm M *et al. J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013 ; 11 : 653-661)
- 👉 Les pollens de différentes espèces de graminées ne montrent qu'une **allergénicité croisée partielle** (Chabre H *et al. Clin. Exp. Allergy* 2010 ; 40 : 505-519)
- 👉 **La distribution** des graminées **varie selon l'espèce** (Jaeger S. *Clin. Exp. Allergy Rev.* 2008 ; 8 : 2-6)

Conclusion : Dès lors que les patients allergiques sont exposés aux pollens de plusieurs espèces de graminées, on s'attend:

- (1) à ce que le pollen d'une seule de ces espèces de graminées couvre moins largement le répertoire d'épitopes reconnus par les IgE de ces patients que les pollens de plusieurs espèces de graminées différentes
- (2) à ce que cela soit d'autant plus vrai que les patients sont moins exposés à l'espèce de graminée en question (ex. patients du sud et pollen de phléole)



CONTEXTE

- 👉 Les graminées couvrent environ 1/4 des terres émergées (Shantz HL. *Ecology* 1954 ; 35 : 143-145)
- 👉 Les pollens de graminées sont la source d'allergènes la plus importante après les acariens de la poussière de maison (Worm M *et al. J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2013 ; 11 : 653-661)
- 👉 Les pollens de différentes espèces de graminées ne montrent qu'une **allergénicité croisée partielle** (Chabre H *et al. Clin. Exp. Allergy* 2010 ; 40 : 505-519)
- 👉 **La distribution** des graminées **varie selon l'espèce** (Jaeger S. *Clin. Exp. Allergy Rev.* 2008 ; 8 : 2-6)

Conclusion : Dès lors que les patients allergiques sont exposés aux pollens de plusieurs espèces de graminées, on s'attend:

- (1) à ce que le pollen d'une seule de ces espèces de graminées couvre moins largement le répertoire d'épitopes reconnus par les IgE de ces patients que les pollens de plusieurs espèces de graminées différentes
- (2) à ce que cela soit d'autant plus vrai que les patients sont moins exposés à l'espèce de graminée en question (ex. patients du sud et pollen de phléole)

≡ **hypothèse de travail**

MATÉRIELS & MÉTHODE

- 👉 Comprimé d'extrait de pollen phléole —●—
- 👉 Comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées* —●—
* *Dactyle, flouve, ivraie, pâturin, phléole*
- 👉 Sérums de patients suédois ($n = 22$) et espagnols ($n = 19$)



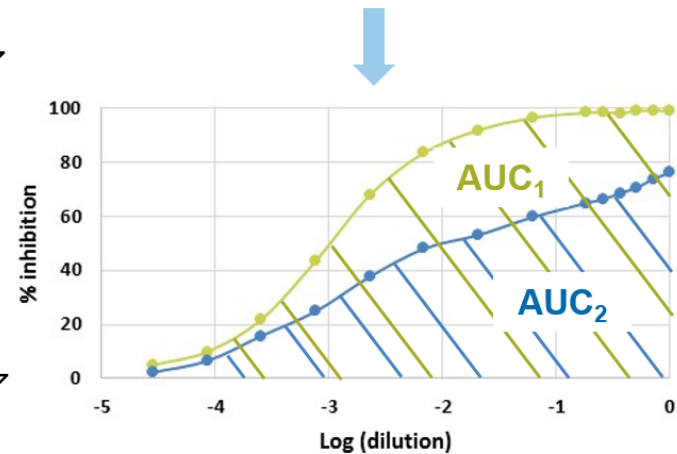
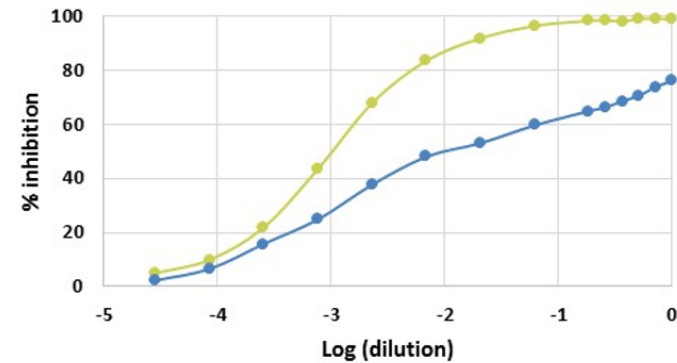
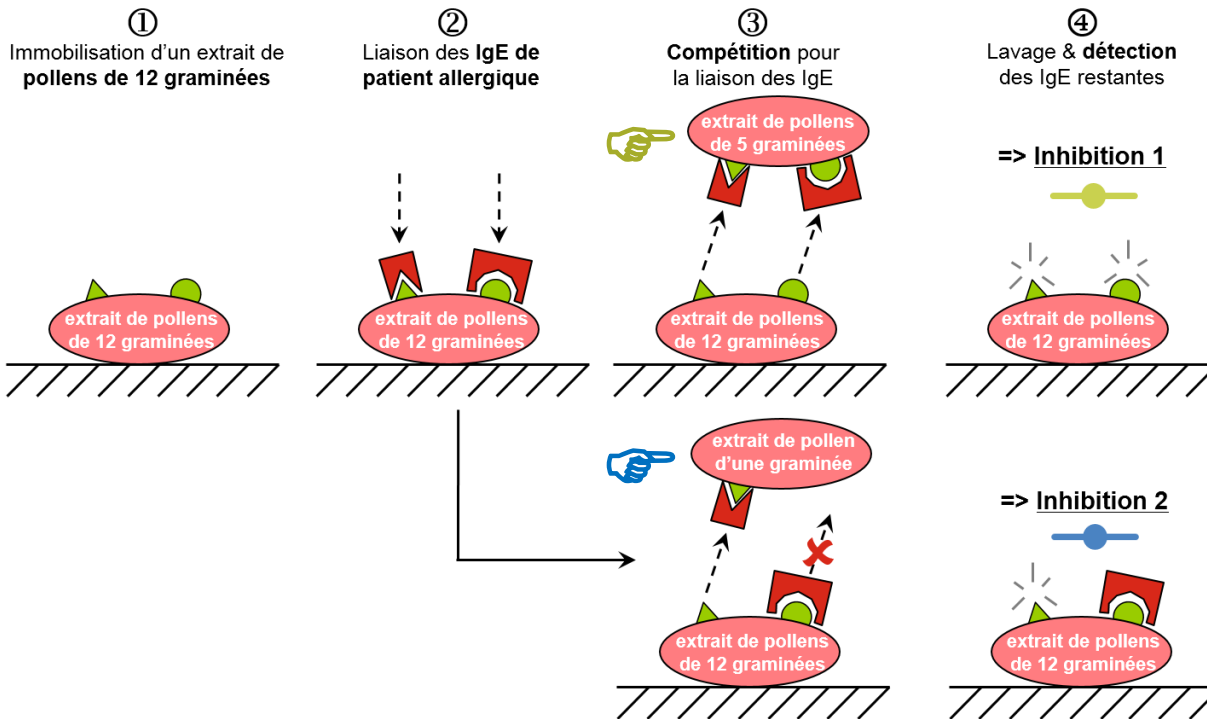
MATÉRIELS & MÉTHODE

👉 Comprimé d'extrait de pollen phléole —●—

👉 Comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées* —●—

* *Dactyle, flouve, ivraie, pâturin, phléole*

👉 Sérums de patients suédois ($n = 22$) et espagnols ($n = 19$)



$AUC_1 > AUC_2 \Leftrightarrow$ répertoire d'épitopes IgE plus large

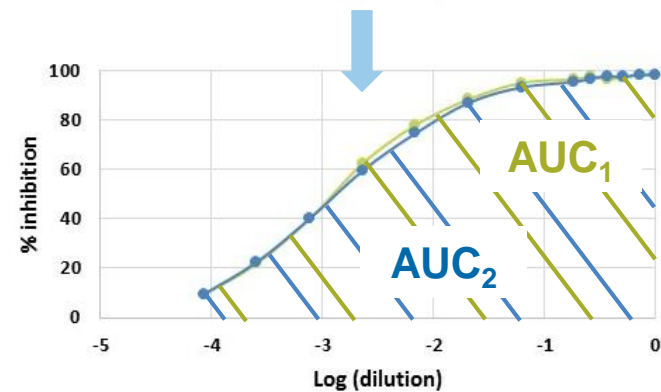
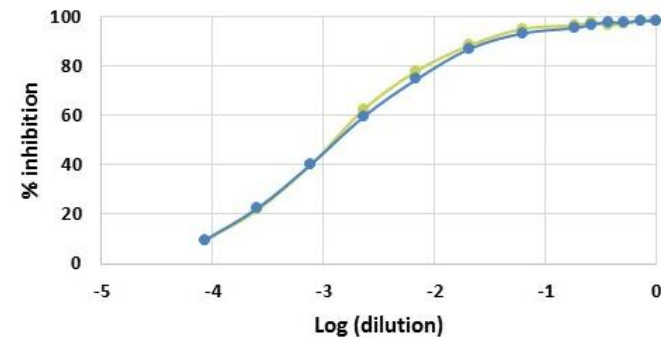
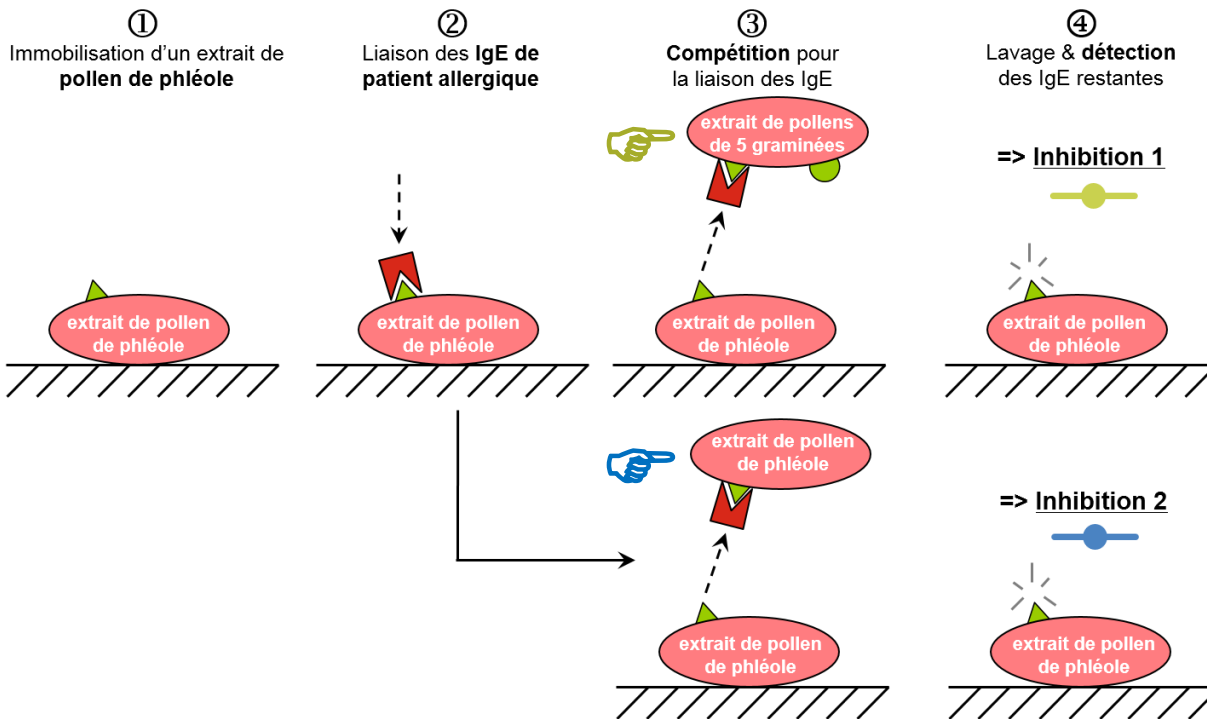
MATÉRIELS & MÉTHODE – EXPERIENCES DE CONTRÔLE

👉 Comprimé d'extrait de pollen phléole —●—

👉 Comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées* —●—

* *Dactyle, flouve, ivraie, pâturin, phléole*

👉 Sérums de patients suédois ($n = 22$) et espagnols ($n = 19$)



AUC₁ ≈ AUC₂

RÉSULTATS

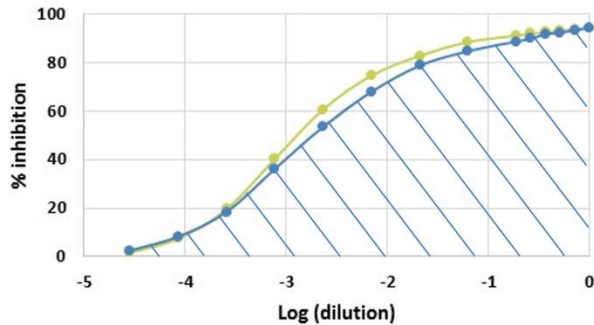
—●— comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

—●— comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

Profil 1

(10 patients suédois & 4 patients espagnols, resp.)

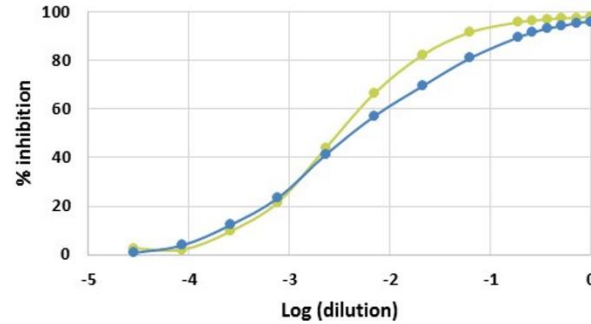
Swedish patient #21



Profil 2

(7 patients suédois & 6 patients espagnols, resp.)

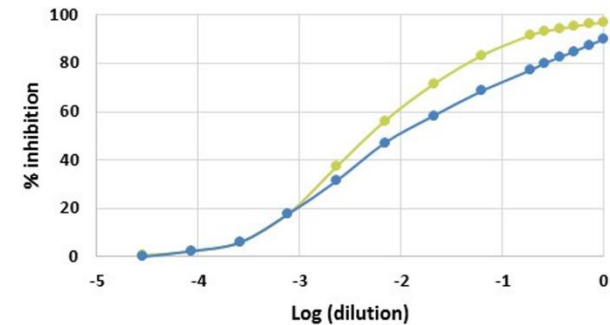
Swedish patient #11



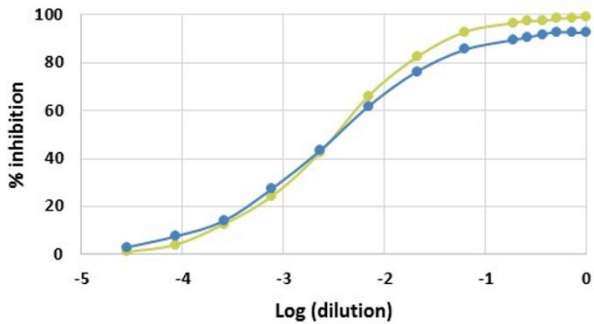
Profil 3

(5 patients suédois & 9 patients espagnols, resp.)

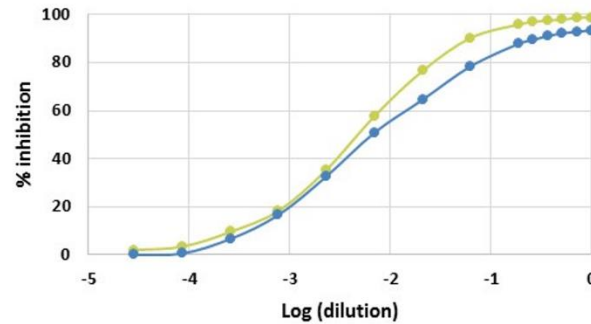
Swedish patient #2



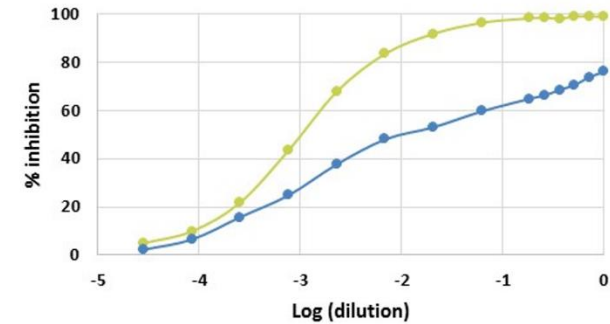
Spanish patient #10



Spanish patient #7



Spanish patient #17



Conclusion : 3 ensembles de profils, selon le niveau de différence entre les inhibitions obtenues avec les deux types de comprimés

NB : Les comprimés sont testés à une même activité allergénique totale, exprimée en BAU*

* Passalacqua G *et al.* Comparison of allergenic extracts from different origins: the value of the FDA's bioequivalent allergy unit (BAU). *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016 ; 12 : 733-739

RÉSULTATS

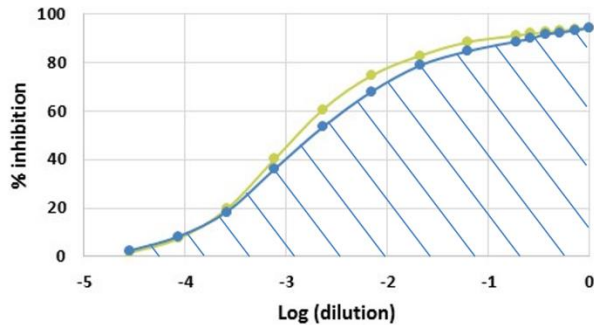
● comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

● comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

Profil 1

(10 patients suédois & 4 patients espagnols, resp.)

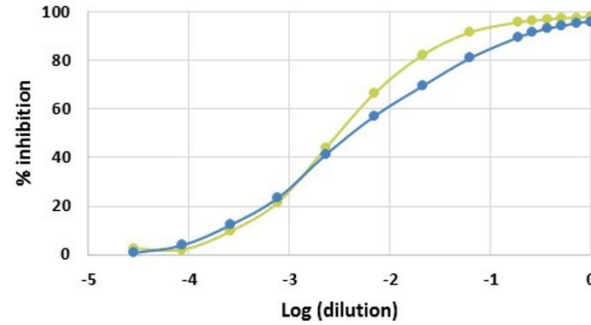
Swedish patient #21



Profil 2

(7 patients suédois & 6 patients espagnols, resp.)

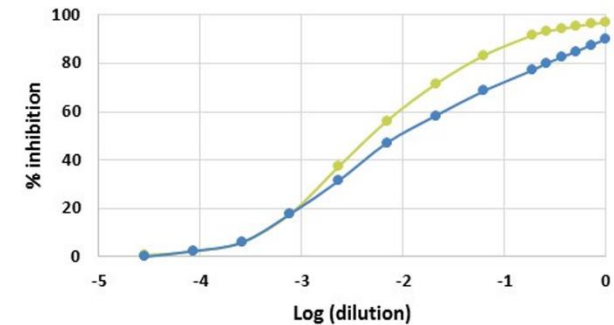
Swedish patient #11



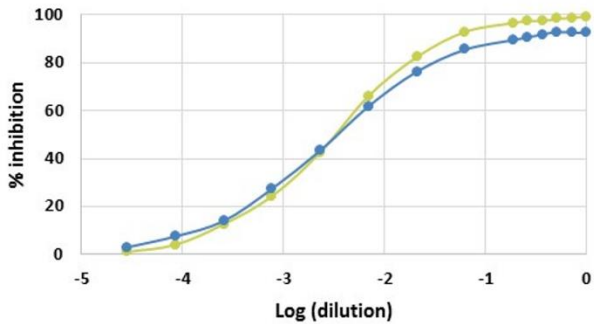
Profil 3

(5 patients suédois & 9 patients espagnols, resp.)

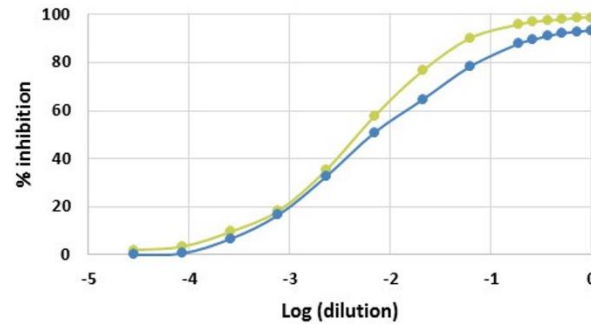
Swedish patient #2



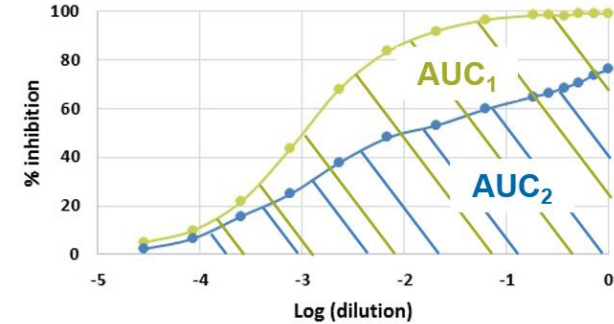
Spanish patient #10



Spanish patient #7



Spanish patient #17



Conclusion : 3 ensembles de profils, selon le niveau de différence entre les inhibitions obtenues avec les deux types de comprimés

NB : Les comprimés sont testés à une même activité allergénique totale, exprimée en BAU*

* Passalacqua G *et al.* Comparison of allergenic extracts from different origins: the value of the FDA's bioequivalent allergy unit (BAU). *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2016 ; 12 : 733-739

RÉSULTATS

—●— comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

—●— comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

Différence entre l'AUC obtenue avec le comprimé d'extrait de pollen de 5 graminées (AUC_1) et le comprimé d'extrait de pollen de phléole (AUC_2)

Patients espagnols

Parameter	AUC_1	AUC_2	$AUC_1 - AUC_2$
<i>N</i>	19		
Mean	249	208	41
Std Dev	27	52	43
Minimum	200	32	3
Lower quartile	226	189	15
Median	250	208	28
Upper quartile	272	240	44
Maximum	295	278	189
<i>p</i>	< 0,001		

Patients suédois

Parameter	AUC_1	AUC_2	$AUC_1 - AUC_2$
<i>N</i>	22		
Mean	241	223	18
Std Dev	31	35	14
Minimum	142	106	-17
Lower quartile	223	206	7
Median	245	234	18
Upper quartile	264	245	32
Maximum	282	261	44
<i>p</i>	< 0,001		

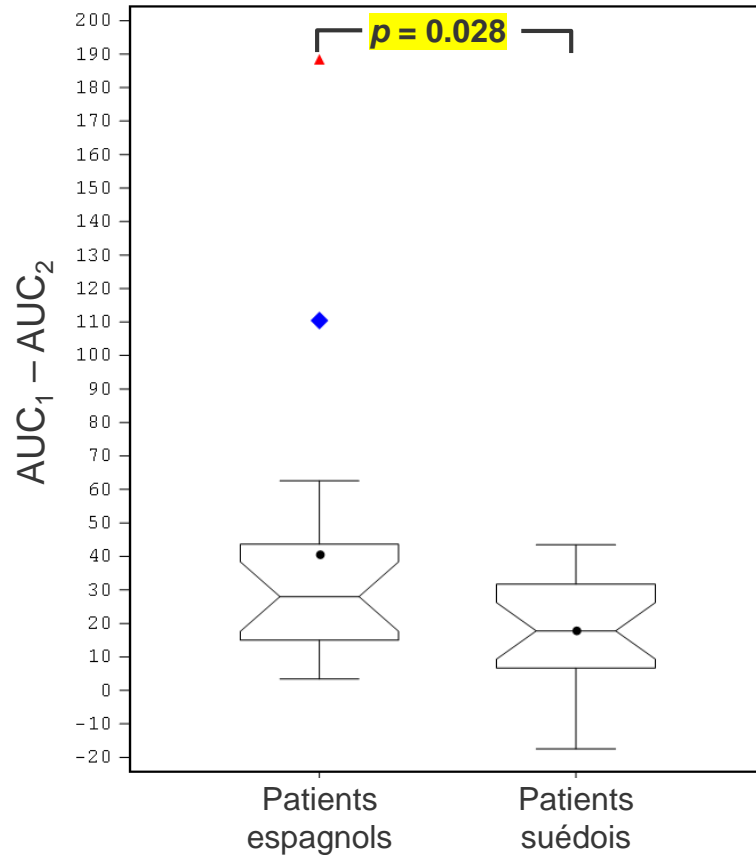
Conclusion : Une différence significative entre les deux comprimés

RÉSULTATS

—●— comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

—●— comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

Différence entre l'AUC obtenue avec le comprimé d'extrait de pollen de 5 graminées (AUC_1) et le comprimé d'extrait de pollen de phléole (AUC_2)



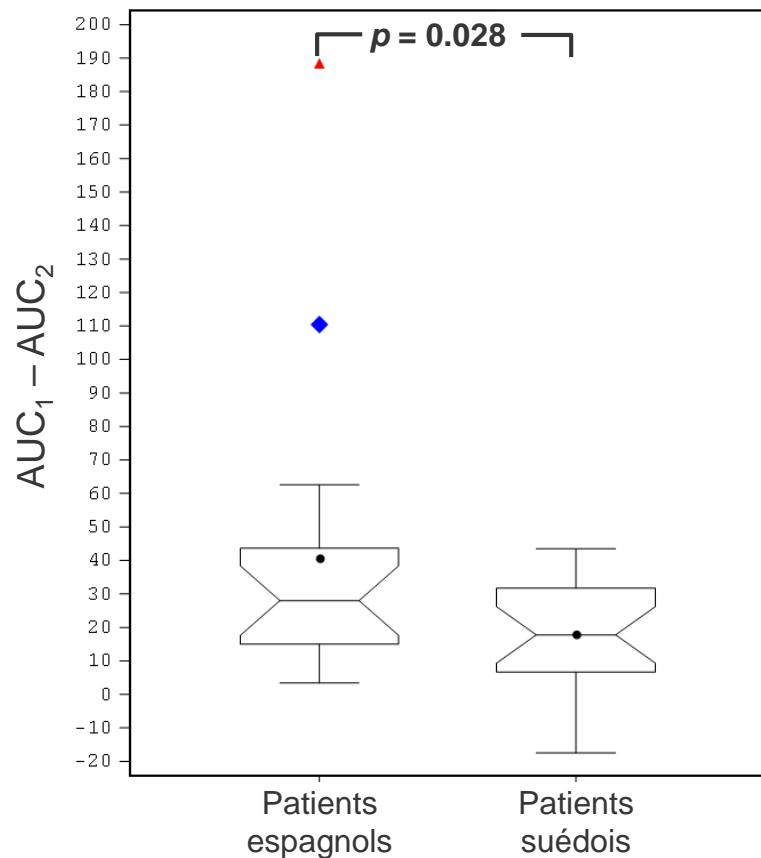
Conclusion : La différence observée entre les deux comprimés est d'autant plus importante que les patients vivent au sud de l'Europe

RÉSULTATS

—●— comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

—●— comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

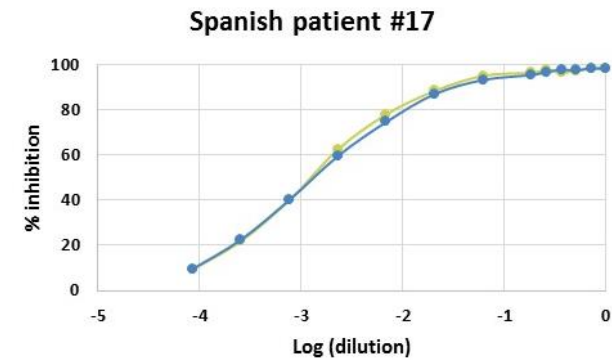
Différence entre l'AUC obtenue avec le comprimé d'extrait de pollen de 5 graminées (AUC_1) et le comprimé d'extrait de pollen de phléole (AUC_2)



Conclusion : La différence observée entre les deux comprimés est d'autant plus importante que les patients vivent au sud de l'Europe où il y a notamment moins de phléole

RÉSULTATS – EXPERIENCES DE CONTRÔLE

- comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées
- comprimé d'extrait de pollen d'une graminée



Conclusion : Pas de différence

observée dans les expériences de contrôle

RÉSULTATS

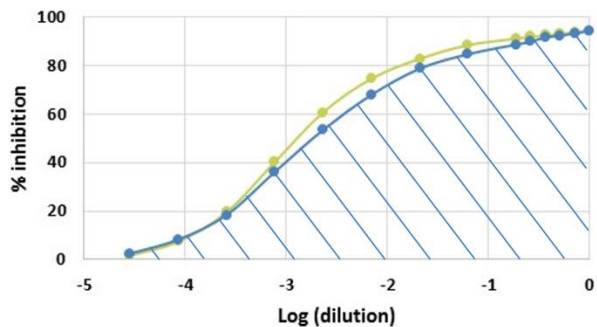
● comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

● comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

Profil 1

(10 patients suédois & 4 patients espagnols, resp.)

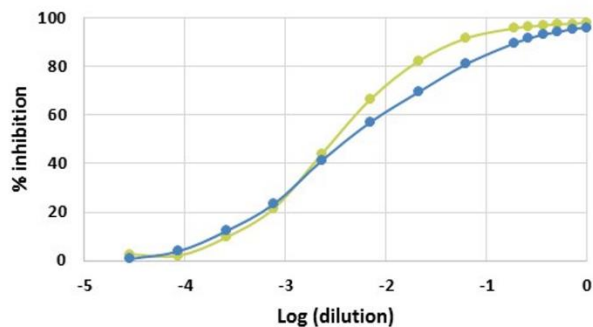
Swedish patient #21



Profil 2

(7 patients suédois & 6 patients espagnols, resp.)

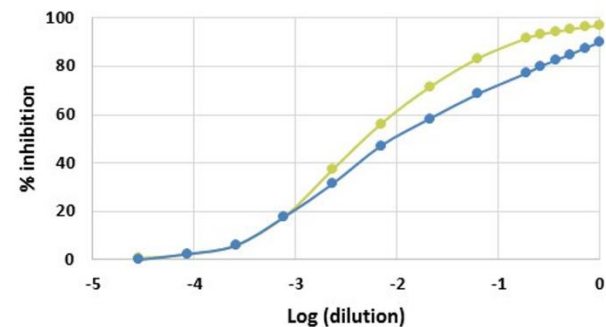
Swedish patient #11



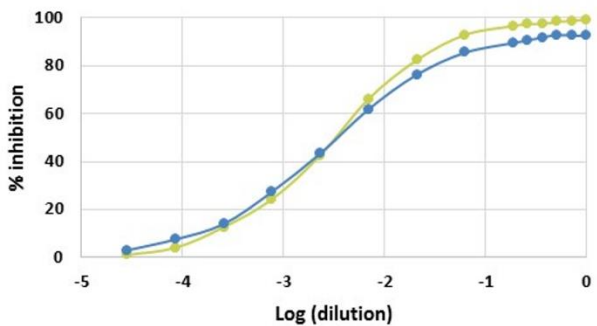
Profil 3

(5 patients suédois & 9 patients espagnols, resp.)

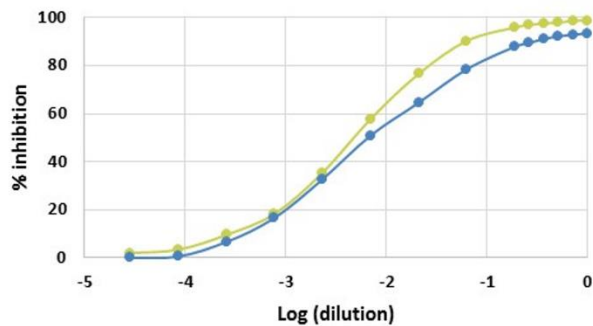
Swedish patient #2



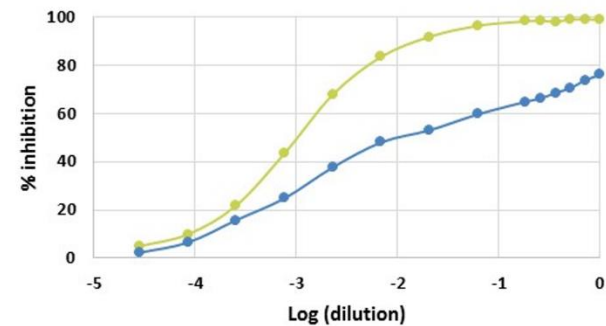
Spanish patient #10



Spanish patient #7

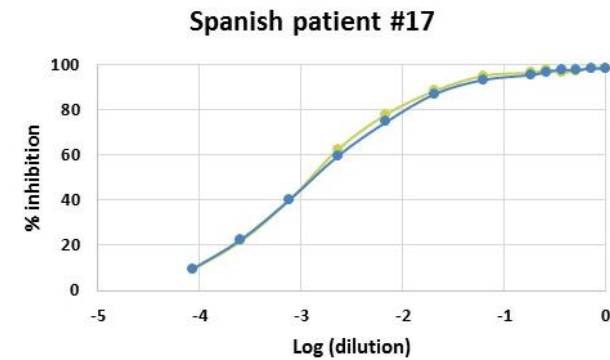


Spanish patient #17



RÉSULTATS – EXPERIENCES DE CONTRÔLE

- comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées
- comprimé d'extrait de pollen d'une graminée



Conclusion : Pas de différence

observée dans les expériences de contrôle

RÉSULTATS – EXPÉRIENCES DE CONTRÔLE

 comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

 comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

Différence entre l'AUC obtenue avec le comprimé d'extrait de pollen de 5 graminées (AUC_1) et le comprimé d'extrait de pollen de phléole (AUC_2)

Patients espagnols

Parameter	AUC_1	AUC_2	$AUC_1 - AUC_2$
<i>N</i>	18		
Mean	228	224	4
Std Dev	28	30	10
Minimum	151	114	-14
Lower quartile	216	210	0
Median	229	≈ 228	5
Upper quartile	239	243	8
Maximum	281	277	30
<i>p</i>	0,167		

Patients suédois

Parameter	AUC_1	AUC_2	$AUC_1 - AUC_2$
<i>N</i>	20		
Mean	218	226	-8
Std Dev	24	30	21
Minimum	173	136	-35
Lower quartile	201	211	-24
Median	221	≈ 237	-8
Upper quartile	236	247	5
Maximum	258	270	46
<i>p</i>	0,070		

Conclusion : Pas de différence significative observée dans les expériences de contrôle

CONCLUSIONS GÉNÉRALES & QUESTIONS EN SUSPENS

- Un comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées offre une plus grande couverture du repertoire d'épitopes reconnus par les IgE de patients qu'un extrait de pollen de phléole
- Cela est d'autant plus vrai que les patients vivent au sud de l'Europe, où il y a notamment moins de phléole

CONCLUSIONS GÉNÉRALES & QUESTIONS EN SUSPENS

- Un comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées offre une plus grande couverture du repertoire d'épitopes reconnus par les IgE de patients qu'un extrait de pollen de phléole
- Cela est d'autant plus vrai que les patients vivent au sud de l'Europe, où il y a notamment moins de phléole

=> L'hypothèse de travail est prouvée expérimentalement

CONCLUSIONS GÉNÉRALES & QUESTIONS EN SUSPENS

- Un comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées offre une plus grande couverture du repertoire d'épitopes reconnus par les IgE de patients qu'un extrait de pollen de phléole
- Cela est d'autant plus vrai que les patients vivent au sud de l'Europe, où il y a notamment moins de phléole

=> L'hypothèse de travail est prouvée expérimentalement

- Conséquences mécanistiques ? Induction de davantage d'anticorps bloquants ?
- Conséquences cliniques ?
- Conséquences du réchauffement climatique ? Remontée de certaines graminées ? Déclin d'autres graminées ?

 Cang FA *et al.* Climate change is projected to outpace rates of niche change in grasses. *Biol. Lett.* 2016 ; 12 : 20160368

 Demain JG. Climate change and the impact on respiratory and allergic disease: 2018. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018 ; 18 : 22.

REMERCIEMENTS

- Sabina Rak
- Joaquín Sastre
- Jean Cuiné
- Hélène Nguyen
- Armelle Montagut
- Amparo Sanjuan
- Laure Denis
- Marja-Liisa Vaisanen-Tukelrott
- Khalid Ait Oumourgh

BACK-UP

RÉSULTATS – EXPÉRIENCES DE CONTRÔLE

—●— comprimé d'extrait de pollens de 5 graminées

—●— comprimé d'extrait de pollen d'une graminée

Différence entre l'AUC obtenue avec 1 comprimé d'extrait de pollen de 5 graminées (AUC_1) et 1 comprimé d'extrait de pollen de phléole (AUC_2), lors d'expériences d'ELISA-inhibition réalisées avec des plaques adsorbées avec un extrait de pollen de phléole

Patients espagnols

Parameter	AUC_1	AUC_2	$AUC_1 - AUC_2$
N	18		
Mean	192	145	47
Std Dev	27	28	9
Minimum	118	74	33
Lower quartile	180	129	42
Median	193	148	47
Upper quartile	204	167	51
Maximum	245	194	73
p	< 0,001		

Patients suédois

Parameter	AUC_1	AUC_2	$AUC_1 - AUC_2$
N	20		
Mean	183	148	35
Std Dev	23	25	18
Minimum	137	76	10
Lower quartile	167	134	21
Median	186	155	36
Upper quartile	199	162	47
Maximum	219	187	77
p	< 0,001		

Conclusion : Une différence significative est observée