

INTÉRÊT DE L'ASSOCIATION HYDROXYDE D'ALUMINIUM-EXTRAITS ALLERGÉNIQUES DANS LES TRAITEMENTS DE DÉSENSIBILISATION

I. - Phénomène de la réaction cutanée à distance du point d'injection de l'allergène, provoqué par l'hydroxyde d'aluminium

Par

L. GUIBERT, R. WOLFROMM, J.-G. BERNARD et Cl. VALLÉRY-RADOT

(Paris)

Deux publications antérieures [6, 17] ont établi les avantages de la méthode de l'association de l'hydroxyde d'aluminium aux allergènes. Un travail ultérieur, en cours, en précisera certains éléments. Ici est étudié le rôle des substances adjuvantes dans la stimulation de la réaction immunitaire. Le phénomène observé met en évidence le rôle propre de l'hydroxyde d'aluminium. Innocuité de cet adjuvant.

ROLE DES SUBSTANCES ADJUVANTES STIMULANT LA RÉACTION IMMUNITAIRE

G. RAMON [9] observe qu'au cours de l'hyperimmunisation de chevaux contre la toxine diphtérique « des abcès se développent parfois au point d'inoculation de l'antigène. Ils sont dus, le plus souvent, à la contamination de cet antigène par des germes de la peau qui se développent au point d'inoculation ». Des observations répétées lui font attribuer en 1925 [10, 11], l'augmentation parfois considérable du pouvoir antitoxique du sérum, aux lésions inflammatoires qui aboutissent à la formation de ces abcès. Il est ainsi amené, pour accroître la production d'antitoxine, après avoir utilisé diverses substances, mie de pain, sérum desséché, gélose, etc., à mélanger l'antigène à du tapioca finement pulvérisé qui provoque une réaction inflammatoire. Il précise ultérieurement [12] que « l'utilisation des substances adjuvantes qui stimulent très fortement la production de l'antitoxine tétanique chez le cheval ont permis l'obtention rapide de sérum antitétanique de pouvoir antitoxique élevé ». Pour J. BORDET [2] : « Il est hors de doute que la production d'une réaction inflammatoire au point inoculé est fort propice à l'active élaboration de l'anticorps ».

De nombreux auteurs ont préconisé l'emploi des antigènes adsorbés sur alun (sulfate double d'aluminium et de potassium) ou sur l'hydroxyde d'aluminium, pour stimuler la réponse immunitaire ; ils ont appelé les précipités ayant fixé les

substances antigéniques, antigènes ou allergènes-retard, considérant que la stimulation de la réponse immunitaire obtenue par ces antigènes adsorbés était due à la décharge lente dans l'organisme de l'antigène restant fixé plus ou moins longtemps sur la substance adsorbante. GLENNY et collaborateurs expliquaient de même, dès 1931 [4, 5], que l'augmentation, confirmée par d'autres auteurs [16, 15], de l'activité antigénique de l'anatoxine diphtérique adsorbée et précipitée par l'alun, résultait d'une absorption et d'une élimination plus lente par l'organisme de l'anatoxine.

Deux mécanismes étaient donc proposés pour expliquer la stimulation de la réponse immunitaire provoquée par les substances introduites dans l'organisme avec l'antigène :

— effet adjuvant entraînant une augmentation de la réaction inflammatoire au point d'injection, et une activation des processus qui l'accompagnent ;

— effet-retard, avec absorption et élimination lente par l'organisme de l'antigène, la diffusion prolongée de l'antigène étant la cause essentielle de l'augmentation de la réaction immunitaire.

Rappelons les travaux, publiés en 1967, de quelques auteurs.

Pour A. DEL CAMPO, il faut étudier les changements physiologiques qui accompagnent l'action des adjuvants et pas seulement les facteurs cellulaires en relation directe avec le processus d'immunogénèse. Ces modifications physiologiques sont plus marquées avec les vaccins vivants qu'avec les vaccins inactivés ; quand on associe ces vaccins inactivés aux endotoxines elles sont plus marquées que lorsqu'ils sont adsorbés sur des supports minéraux. Les adjuvants pourraient induire des conditions physiologiques particulières favorisant le développement de l'immunité [3].

L. RETHY [13], étudiant les réponses immunitaires à différents vaccins précipités par l'alun, adsorbés sur l'hydroxyde d'aluminium ou associés à des endotoxines, observe que les effets secondaires provoqués par la présence du phosphate ou de l'hydroxyde d'aluminium, n'ont aucune influence sur la réponse primaire ou secondaire, bien que le phosphate d'aluminium provoque plus fréquemment que l'hydroxyde d'aluminium des réactions secondaires (et en particulier des réactions fébriles). Les mécanismes qui interviennent dans la stimulation de la réponse immunitaire par les endotoxines restent inconnus et jouent à un niveau immunophysiologique profond où ils ne peuvent être étudiés avec les méthodes utilisées par l'auteur dans son étude.

Bien que l'on ne puisse conclure actuellement sur les mécanismes intervenant dans la stimulation de la réponse immunitaire provoquée par les adjuvants, il semble que les observations et travaux expérimentaux suivants sont de solides arguments en faveur de l'action propre des adjuvants, l'effet-retard n'intervenant pas ou peu dans la stimulation immunitaire.

SCHMIDT [14], après avoir rappelé que « l'hydroxyde d'aluminium adsorbe la toxine diphtérique et la fixe solidement tant qu'un moyen d'élution spécial n'intervient pas (telle l'élution par les phosphates) », relate l'expérience suivante. Il injecte un adsorbat de toxine diphtérique « dans un grand excédent d'hydroxyde d'aluminium » à des lapins et des cobayes. Par voie sous-cutanée les animaux ne meurent pas et sont immunisés. Par voie intraveineuse ou péritonéale ils meurent dans les 48 h, « exactement comme les animaux témoins ».

Cette dernière observation montre combien l'antigène est rapidement dissocié de l'hydroxyde d'aluminium lorsque le complexe est introduit dans la circulation. La survie des animaux, lorsque l'injection est faite par voie sous-cutanée, semble bien due à la réaction locale de défense qui ne peut se produire dans la circulation.

Notons que tous les antigènes, et en particulier les allergènes, ne sont pas fixés aussi fortement que la toxine diphtérique par l'hydroxyde d'aluminium et que la dissociation de l'adsorbat injecté dans l'organisme doit être très rapide. Dans une étude antérieure (6), nous avons signalé que la fixation de l'extrait de poussière de maison sur l'hydroxyde d'aluminium devait être faible car les réactions syndromiques, provoquées par les dépassements de dose au cours des traitements de désensibilisation des sujets sensibilisés à la poussière, étaient aussi fréquentes avec la poussière adsorbée qu'avec un extrait de poussière non adsorbable injecté en même temps que l'hydroxyde d'aluminium.

Nous remarquons également que les résultats des traitements de désensibilisation effectués avec le même nombre d'injections sous-cutanées d'un extrait adsorbé et d'un extrait non adsorbable associé à l'hydroxyde d'aluminium étaient comparables.

PHÉNOMÈNE DE LA RÉACTION CUTANÉE A DISTANCE DU POINT D'INJECTION DE L'ALLERGÈNE PROVOQUÉ PAR L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM

Nous avons observé le phénomène suivant. Si, chez un sujet sensibilisé aux pollens de Graminées, on fait pénétrer l'antigène par la face antérieure de l'un des deux avant-bras (extrait de pollens déposé sur un quadrillage de scarifications [1]), et que l'on injecte 0,2 ml de suspension d'hydroxyde d'aluminium à 0,2 p. cent dans le tissu cellulaire sous-cutané de la face externe de chacun des deux bras, on observe :

— au niveau de l'avant-bras, une réaction papuleuse du type immédiat qui s'atténue spontanément en une ou deux heures :

— au niveau des points d'injections de l'hydroxyde d'aluminium, faites dans le tissu cellulaire sous-cutané de la face externe de chaque bras, une réaction érythémateuse très intense, atteignant 35 à 50 mm de diamètre, qui apparaît entre la 6^e et la 8^e heure, atteint son maximum entre la 24^e et la 48^e heure, puis s'atténue et disparaît en quelques heures.

Cette observation a été faite chez trois sujets, sur les quatre qui ont été traités par la méthode des quadrillages et ont reçu des injections d'hydroxyde d'aluminium dans le tissu cellulaire sous-cutané des deux bras à seule fin d'améliorer les résultats thérapeutiques que l'on peut obtenir avec cette méthode de désensibilisation.

Ces réactions locales semblent bien mettre en évidence le rôle propre de l'hydroxyde d'aluminium, modifiant la réactivité des régions tissulaires où il est injecté.

L'observation de ce phénomène rejoint l'observation de la reviviscence de la réaction au point d'injection de l'hydroxyde d'aluminium, spontanée ou après une nouvelle injection d'antigène sans hydroxyde d'aluminium, chez certains sujets ayant antérieurement réagi par des granulomes au point d'injection de l'hydroxyde d'aluminium.

INNOCUITÉ DE L'HYDROXYDE D'ALUMINIUM

D'après les recommandations de l'O.M.S. [8], la concentration finale en aluminium du vaccin antidiphtérique doit être de 1 mg d'Al/ml. La teneur en hydroxyde d'aluminium étant exprimée en Al_2O_3 , un gel d'hydroxyde d'aluminium à 0,2 p. cent contient 1 mg d'Al environ par ml ; lorsque l'on injecte 0,2 ml d'une telle préparation on injecte le 1/5 de la dose contenue dans 1 ml d'anatoxine diphtérique ou de vaccin anti-coquelucheux adsorbé sur hydroxyde d'aluminium. En tenant compte que : deux injections sous-cutanées de 1 ml à quatre semaines d'intervalle et une troisième injection de 1 ml une année plus tard doivent être faites, et que d'autre part les deux vaccinations antidiphtérique et anticoquelucheuse (celle-ci comportant quatre injections) peuvent être faites séparément, 0,2 ml d'hydroxyde d'aluminium représente le 1/35 environ de la dose d'hydroxyde d'aluminium injectée à un enfant pour le vacciner contre la diphtérie et la coqueluche. Des injections ultérieures de rappel faites à quatre ans d'intervalle sont de plus prévues.

Dans une « étude expérimentale des réactions tissulaires consécutives à des injections renouvelées d'hydroxyde d'aluminium » [7], plus de 40 injections ont été faites à des cobayes et des lapins, « dans une région très limitée du tissu cellulaire sous-cutané, enfin de savoir si elles avaient été bien supportées et si à elles seules, elles ne modifiaient pas la réactivité immunitaire de l'organisme en ne favorisant pas, du fait des réactions inflammatoires locales, l'apparition d'auto-antigènes ». Dans une autre publication [17], nous avons résumé les conclusions de cette étude : « Les injections renouvelées d'hydroxyde d'aluminium sont bien tolérées ; à elles seules, c'est-à-dire sans allergène associé, elles ne mettent pas en jeu les cellules immuno-compétentes et ne semblent pas favoriser l'apparition d'auto-anticorps ».

Il semble donc bien que l'on ne puisse discuter l'innocuité des injections renouvelées d'hydroxyde d'aluminium faites au cours des traitements de désensibilisation associant l'allergène à cet adjuvant.

CONCLUSIONS

Il ne semble pas que ce soit l'effet-retard, permettant la diffusion plus ou moins prolongée et vraisemblablement très brève de certains allergènes, qui intervienne essentiellement dans la stimulation immunitaire provoquée par les substances adjuvantes, mais les modifications biologiques qu'elles déterminent et que nous appelons effet-adjuvant ; ces modifications sont mises en évidence par la réaction cutanée à distance du point d'injection de l'allergène, provoquée par l'hydroxyde d'aluminium.

Les injections renouvelées de 0,2 ml d'hydroxyde d'aluminium à 0,2 p. cent sont bien supportées par les malades au cours des traitements de désensibilisation suivant la méthode de l'association hydroxyde d'aluminium-allergènes.

[Travail du Service des Allergènes (L. GUIBERT), Institut Pasteur, et de la Chaire de Séméiologie médicale et d'Allergologie (R. WOLFROMM), réalisé avec l'aide technique de l'I.N.S.E.R.M.].

RÉSUMÉ

Les travaux cliniques et expérimentaux rappelés dans cette étude montrent que la stimulation de la réponse immunitaire est due à l'action propre des substances adjuvantes et non à un « effet-retard » permettant une diffusion prolongée de l'allergène. La réaction cutanée à distance du point d'injection de l'allergène, que nous avons décrite, met en évidence les modifications de la réactivité tissulaire provoquée par l'hydroxyde d'aluminium. Les injections renouvelées de 0,2 ml d'une dilution à 2 p. 1 000 d'hydroxyde d'aluminium sont bien tolérées.

SUMMARY

INTEREST OF COMBINED ALUMINIUM HYDROXIDE AND ALLERGENIC EXTRACTS IN DESENSITIZING TREATMENTS

I. — THE PHENOMENON OF SKIN REACTION AT A DISTANCE FROM THE ALLERGEN INJECTION SITE, INDUCED BY ALUMINIUM HYDROXIDE

Clinical and experimental works mentioned in this study have shown that stimulation of the immunitary response is to be attributed to the personal action of adjuvant substances and not to a « delayed effect » allowing prolonged diffusion of the allergen. The skin reaction at a distance from the allergen injection site described by the authors demonstrates the modifications of tissue reactivity induced by aluminium hydroxide. Repeated 0,2 ml injections of a 2 per 1 000 aluminium hydroxide dilution are well tolerated.

BIBLIOGRAPHIE

1. BLAMOUTIER P., BLAMOUTIER J., GUIBERT L. — Traitement de la pollinose avec extraits de pollens par la méthode des quadrillages cutanés. *Presse méd.*, 1959, 67, 2299-2301.
2. BORDET J. — *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses*. Paris, Masson, 1939.
3. DEL CAMPO A. — Some remarks on the mode of action of adjuvants in humans. *International Symposium on Adjuvants of Immunity, Utrecht, 1966*, Symp. Series immunobiol. Standard, 6, 201-212. Basel, New York, 1967).
4. GLENNY A.T., BARR M. — Alum-toxoid precipitates as antigens. *J. Path. Bact.*, 1931, 34, 118-119.
5. GLENNY A.T., BUTTLE G.A.H., STEVENS M.F. — Rate of disappearance of diphteria toxoid injected into rabbits and guinea pigs : toxoid precipitated with alum. *J. Path. Bact.*, 1931, 34, 267-275.
6. GUIBERT L., VALLERY-RADOT Cl., ALBERT R., WOLFROMM R. — Résultats des traitements de désensibilisation avec un mélange extemporané d'allergènes et d'hydroxyde d'alumine. *Presse méd.*, 1966, 74, 2675-2677.
7. LEVADITI J.-C., GUIBERT L., WOLFROMM R. — Étude expérimentale des réactions tissulaires consécutives à des injections renouvelées d'hydroxyde d'alumine. *Ann. Inst. Pasteur*, 1968, 114, 511-517.
8. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. *Série de rapports techniques*, 1953, n° 61. Vaccination antidiphtérique et anticoquelucheuse.
9. RAMON G. — Sur le traitement sérique spécifique des plaies infectées. *Bull. Soc. centrale Méd. vét.*, 1913, 67, 166-167.
10. RAMON G. — Sur l'augmentation anormale de l'antitoxine chez les chevaux producteurs de sérum antidiphtérique. *Bull. Soc. centrale Méd. vét.*, 1925, 78, 227.
11. RAMON G. — Sur un procédé d'immunisation antitoxique et de production des antitoxines. *Bull. Soc. centrale Méd. vét.*, 1925, 101, 348.

12. RAMON G., LEMETAYER E., RICHOU R., NICOL L. — De la production rapide et intensive de l'antitoxine tétanique chez le cheval. Ses conditions. Ses conséquences. *Rev. Immunol., (Paris)*, 1939, 5, 404.
 13. RETHY L. — Human efficacy and reactogenicity of antigens adjuvanted with adsorbents and lipopolysaccharides. *International Symposium on adjuvants of immunity, Utrecht, 1966*, Symp. Series immunobiol. Standard, 6, 137-148. Basel; New York, Karger, 1967.
 14. SCHMIDT S. — Virus-vaccin. *Bull. Office Epizooties*, 1947, 27, 267.
 15. VOLK V.K., BUNNEY W.E. — Diphteria immunization with fluid toxoid and alum-precipitated toxoid. *Amer. J. publ. Health*, 1942, 32, 690-699.
 16. WELLS D.M., GRAHAM A.H., HAVENS L.C. — Diphteria toxoid precipitated with alum. *Amer. J. publ. Health*, 1932, 22, 648-650.
 17. WOLFROMM R., VALLERY-RADOT Cl., GUIBERT L., ZALMAN Z. — Désensibilisation par association extemporanée d'hydroxyde d'alumine aux allergènes. *Acta allerg.*, 1969 24, 202-215.
-