

ÉTUDE DU TAUX DES IgE DANS DIFFÉRENTS SYNDROMES ALLERGIQUES

Par

G. CABANIEU, J.-H. BEZIAN, A. CAPBERN, J.-M. NOUYRIT,
P. BLANQUET et R. PAUTRIZEL

(Bordeaux)

Jusqu'à ces dernières années, le dosage des immunoglobulines sériques chez les allergiques avait conduit à des résultats décevants et souvent contradictoires.

La découverte d'une nouvelle classe d'immunoglobulines, celle des immunoglobulines E (IgE ou γ E), a suscité un vif intérêt en raison de leur signification biologique particulière. En effet, à la lumière des travaux récents de deux groupes d'immunologistes, JOHANSSON et BENNICH en Suède [6, 7, 8], ISHIZAKA et coll. aux USA [4, 5], il est apparu que les anticorps réaginique appartenaient à la classe des IgE, qui serait de ce fait la principale sinon la seule impliquée dans le mécanisme physiopathologique de l'hypersensibilité de type immédiat.

L'intérêt de cette classe d'immunoglobulines a été confirmé par les méthodes de dosage radio-immunologique [9, 15] qui ont permis de mettre en relief l'élévation très particulière du taux des IgE au cours des affections allergiques [2, 7, 11] et de certaines parasitoses [1, 3, 10, 14].

Le travail présenté est le résultat d'une étude systématique des concentrations des différentes immunoglobulines chez les allergiques. Nous insisterons plus particulièrement sur les résultats relatifs aux immunoglobulines E et les divers facteurs susceptibles d'influer sur le taux de ces immunoglobulines à propriétés réaginique.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

SÉRUMS DES MALADES.

Les concentrations des différentes immunoglobulines (IgA, IgG, IgM, IgD et IgE) ont été déterminées dans le sérum de 503 sujets répartis en 8 groupes selon le résultat des tests allergologiques et la symptomatologie présentée (tableau I).

TABLEAU I

GROUPES	NOMBRE DE SÉRUMS TESTÉS
Adultes témoins	85
Rhinite périodique (pollinose)	78
Rhinite apériodique avec tests positifs	50
Rhinite apériodique avec tests négatifs	12
Asthme bronchique avec tests positifs	151
Asthme bronchique avec tests négatifs	60
Urticaire à allure aiguë	19
Urticaire chronique	48

La moyenne d'âge des sujets constituant le groupe témoin ne différait pas significativement de celle des malades, à l'exception des asthmatiques à tests négatifs en moyenne plus âgés.

Tous les malades ont été soumis à une exploration allergologique comportant la recherche des sensibilisations aux groupes de poussières de maison, de pollens de diverses espèces végétales, de moisissures atmosphériques et divers autres pneumallergènes courants.

Seuls les résultats des tests cutanés à lecture immédiate ont été retenus.

Les sérums destinés au dosage des immunoglobulines ont été prélevés avant que ne soient pratiqués les tests cutanés pour éviter le risque d'une modification éventuelle des taux d'immunoglobulines.

16 malades présentant une pollinose nasale ont été testés en cours de crise ainsi qu'à distance de la période de pollinisation.

Par ailleurs, un certain nombre de malades soumis à une désensibilisation spécifique ont été suivis régulièrement afin de déterminer l'effet de cette thérapeutique sur l'évolution des immunoglobulines sériques.

Par contre, aucun n'avait reçu de corticoïdes ou de gammaglobulines dans les jours précédant le prélèvement.

METHODES DE DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES.

Pour déterminer le taux des IgG, IgA et IgM dans les différents sérums examinés, nous avons fait appel à la méthode classique d'immunodiffusion radiale simple, selon la technique de MANCINI [13].

Par contre, les taux d'IgE sériques sont généralement trop faibles pour être ainsi détectés. Il a donc été nécessaire de s'adresser à des méthodes radio-immunologiques.

Initialement, nous avons adopté une technique de radio-immunodiffusion décrite par ROWE [15], nécessitant une révélation par deux anticorps.

En raison de la complexité de cette méthode et de son relatif manque de sensibilité, nous nous sommes intéressés à une technique modifiée, plus rapide et plus reproductible.

Cette méthode consiste à réaliser une diffusion radiale simple du sérum examiné dans un gel renfermant un immun-sérum spécifique anti-IgE rendu radioactif par couplage à l'iode ^{131} . Le précipité restant invisible, le gel est lavé, séché, puis autoradiographié. Le diamètre des anneaux révélés sur le film photographique est comparé à ceux que donnent des dilutions d'une solution étalon d'IgE (*).

La limite de sensibilité de la méthode que nous employons est de 60 à 80 nanogrammes ($1 \text{ ng} = 10^{-9} \text{ g}$) d'IgE par millilitre de sérum.

Bien que moins sensible que le dosage radio-immunologique préconisé par WIDE et PORATH [17], la radio-immunodiffusion, méthode simple et très reproductible nous a paru bien adaptée au problème de la détermination du taux des IgE chez les allergiques.

Les IgD sériques ont également été dosées selon cette technique, à l'aide d'un immun-sérum marqué spécifique de ces immunoglobulines.

La répartition des taux d'immunoglobulines dans les sérums des différents groupes de malades a été caractérisée à l'aide des deux indices statistiques habituels, la moyenne et l'écart type. Le degré de signification de l'écart entre les moyennes relatives à chaque groupe d'allergiques et aux sujets témoins a également été recherché.

RÉSULTATS ET COMMENTAIRES

Le tableau II résume les résultats concernant les IgG, les IgA, les IgM et les IgD.

TABLEAU II

TAUX SÉRIQUES DES IgG, IgA, IgM ET IgD. SEULES LES MOYENNES EN ITALIQUES DIFFÈRENT STATISTIQUEMENT DES MOYENNES NORMALES

SÉRUMS TESTÉS	CONCENTRATIONS MOYENNES ET ÉCARTS TYPES			
	IgG (mg/ml)	IgA (mg/ml)	IgM (mg/ml)	IgD ($\mu\text{g/ml}$)
Sujets témoins	12,5 $\pm$ 4,2	2,10 $\pm$ 0,61	1,10 $\pm$ 0,28	63 $\pm$ 57
Rhinite périodique	11,8 $\pm$ 3,9	1,80 $\pm$ 0,59	0,99 $\pm$ 0,29	87 $\pm$ 71
Rhinite apériodique avec tests positifs	12,2 $\pm$ 4,4	2,20 $\pm$ 0,55	1,07 $\pm$ 0,27	72 $\pm$ 65
Rhinite apériodique avec tests négatifs	13,1 $\pm$ 4,7	2,25 $\pm$ 0,64	1,02 $\pm$ 0,25	83 $\pm$ 69
Asthme bronchique avec tests positifs	11,9 $\pm$ 4,1	2,10 $\pm$ 0,52	1,05 $\pm$ 0,24	75 $\pm$ 63
Asthme bronchique avec tests négatifs	14,2 $\pm$ 4,5	2,29 $\pm$ 0,60	1,15 $\pm$ 0,31	88 $\pm$ 83
Urticaire à allure aiguë	12,2 $\pm$ 4,8	2,10 $\pm$ 0,65	1,05 $\pm$ 0,28	71 $\pm$ 63
Urticaire chronique	11,9 $\pm$ 4,1	2,27 $\pm$ 0,58	1,10 $\pm$ 0,24	88 $\pm$ 64

(*) Les auteurs remercient le Docteur ROWE qui leur a aimablement fourni l'immun-sérum spécifique des IgE humaines, ainsi que la solution de référence.

Ce tableau ne montre aucune modification notable des concentrations des IgG, des IgA et des IgM dans le sérum des allergiques. Seule l'augmentation des IgG chez les asthmatiques à tests négatifs est statistiquement significative ($p : 0,01 - 0,001$). Ceci ne saurait nous étonner chez ces malades généralement surinfectés et en moyenne plus âgés que les témoins normaux.

Les moyennes des taux des IgD sont légèrement plus élevées que chez les témoins et les différences sont significatives dans plusieurs groupes. Ces résultats, en accord avec ceux de KOHLER et FARR [12] sont cependant difficiles à interpréter, la signification biologique des IgD restant encore discutée.

Par contre, les taux moyens d'IgE s'avèrent nettement augmentés au cours des affections allergiques retenues dans notre étude (tableau III).

Les valeurs très élevées des écarts types traduisent l'importance des variations individuelles tant chez les allergiques que chez les sujets témoins.

La dispersion des résultats est particulièrement manifeste dans les histogrammes des fréquences de concentrations d'IgE (fig. 1).

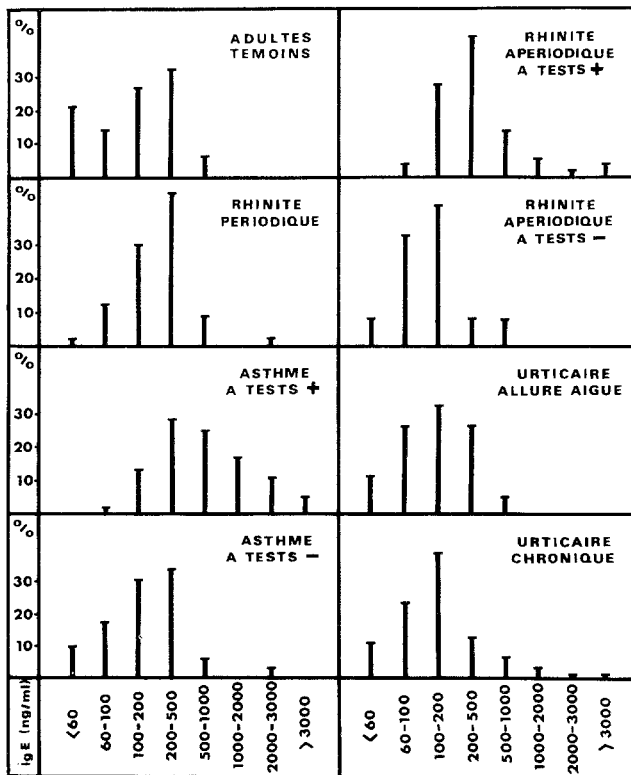


FIG. 1. — Fréquences des taux d'IgE dans le sérum des différents groupes de malades étudiés.

TAUX DES IMMUNOGLOBULINES E

TABLEAU III

TAUX SÉRIQUES DES IgE CHEZ LES ALLERGIQUES

SÉRUMS TESTÉS	CONCENTRATIONS MOYENNES EN IgE ET ÉCARTS TYPES (en ng/ml)	DEGRÉ DE SIGNIFICATION DE L'ÉCART A LA MOYENNE NORMALE
Sujets témoins	196 ± 190	
Rhinite périodique	305 ± 285	p : 0,01 - 0,001
Rhinite apériodique	535 ± 475	p : 10 ⁻⁵ - 10 ⁻⁶
avec tests positifs		
Rhinite apériodique	123 ± 132	Non significatif
avec tests négatifs		
Asthme bronchique	991 ± 925	p > 10 ⁻⁹
avec tests positifs		
Asthme bronchique	261 ± 240	Non significatif
avec tests négatifs		
Urticaire à allure aiguë	159 ± 164	Non significatif
Urticaire chronique	304 ± 297	p : 0,03 - 0,02

Par rapport aux sujets normaux, l'élévation des taux moyens d'IgE chez les malades présentant une symptomatologie allergique confirmée par les tests cutanés est donc significative mais diffère sensiblement selon les catégories de malades.

POLLINOSE NASALE.

L'histogramme des concentrations d'IgE chez ces sujets s'apparente beaucoup à celui des témoins normaux ; tout au plus peut-on noter une moins grande fréquence des valeurs les plus faibles. La moyenne de 305 ng/ml, soit environ une fois et demi le taux normal, est légèrement inférieure aux valeurs notées chez l'enfant par BERG et JOHANSSON [2]. contrairement à ces auteurs, nous n'avons pas observé de modifications significatives des taux d'IgE chez 16 malades suivis régulièrement en dehors de la période de pollinisation et en cours de crise (tableau IV).

Le nombre relativement limité des cas étudiés [16] et l'importance considérable des variations individuelles signalée par BERG et JOHANSSON peuvent, dans une certaine mesure, expliquer la discordance des résultats.

TABLEAU IV

	TAUX MOYENS d'IgE CHEZ 16 MALADES ATTEINTES de POLLINOSE NASALE
En cours de crise	282 ng/ml
En dehors des crises	294 ng/ml

RHINITE APERIODIQUE.

La comparaison des taux moyens d'IgE montre une différence sensible chez ces malades selon que l'exploration allergologique a confirmé ou non la réalité d'un état atopique.

La gravité des manifestations cliniques et l'intensité des réactions aux tests cutanés ne paraissent cependant pas liées étroitement à l'élévation des taux des IgE, beaucoup de malades présentant un terrain allergique confirmé sans modification notable des IgE sériques. La moyenne relative au groupe des sujets à tests négatifs s'avère inférieure à celle des témoins ; ceci pourrait s'expliquer par la présence au sein du groupe témoin de quelques sujets allergiques ou parasités ayant échappé à notre interrogatoire, tant il apparaît difficile de définir un groupe témoin valable.

ASTHME.

La distinction fondamentale entre asthmes dit « extrinsèques » à tests positifs et asthmes « intrinsèques » avec exploration allergologique négative apparaît très nettement tant dans les moyennes des taux d'IgE que dans l'allure des histogrammes de fréquence.

Une étude approfondie des dossiers portant notamment sur l'âge, le sexe, l'intensité des manifestations cliniques et des réactions aux tests cutanés n'a pas permis d'établir de corrélation nette entre ces différents facteurs et le taux des IgE.

Par contre, cette étude a fait apparaître l'intérêt de certains facteurs étiologiques (tableau V).

TABLEAU V
TAUX D'IgE SÉRIQUES SUIVANT DIVERSES FORMES ÉTIOLOGIQUES D'ASTHME

SÉRUMS TESTÉS	NOMBRE DE SÉRUMS	CONCENTRATIONS MOYENNES EN IgE ET ÉCARTS TYPES (ng/ml)
Asthme avec polysensibilisation	133	1 067 ± 995
Asthme pollinique pur	18	427 ± 410
Asthme avec intolérance à l'aspirine	13	185 ± 183

Parmi les asthmatiques ne réagissant pas aux tests cutanés classiques, une catégorie de malades présentent une triade symptomatique non exceptionnelle (1 p. cent' des asthmatiques) associant un asthme grave à tests négatifs, souvent cortico-dépendant, une polypose nasale exubérante et une intolérance à l'aspirine nous a paru particulièrement intéressante. Chez ces malades, le taux très bas des IgE pourrait aider à infirmer la nature atopique des manifestations présentées [16].

Le taux moyen des IgE dans les asthmes polliniques, plus élevé que chez les sujets ne présentant qu'une simple rhinite spasmodique, n'atteint cependant pas les valeurs relevées chez les asthmatiques polysensibilisés. Ici encore il ne semble pas que la période de pollinisation influe notablement sur la concentration sérique des IgE.

L'association à l'asthme d'autres manifestations atopiques telles que rhinite spasmodique ou urticaire ne semble pas augmenter sensiblement la production d'IgE. Par contre, les états associant asthme et eczéma « constitutionnel » se caractérisent par des taux souvent considérables, presque constamment supérieurs à 2 000 ng par millilitre de sérum. Chez un malade souffrant d'un eczéma généralisé particulièrement grave, les IgE dépassaient 9 000 ng.

Des dosages répétés en cours de désensibilisation spécifique ne nous ont pas permis de retrouver les résultats rapportés par BERG et JOHANSSON [2]. Cependant, le petit nombre de malades examinés et l'importance des facteurs individuels dans cette thérapeutique ne permettent pas de conclure. Une étude plus systématique est en cours.

URTICAIRE.

Le taux des IgE ne paraît pas modifié chez les sujets présentant occasionnellement des crises d'urticaire qui par leur circonstance de survenue et leur évolution aiguë, parfois sans lendemain, peuvent difficilement être toujours considérées comme de nature atopique.

Les urticaires à allure chronique paraissent au contraire s'accompagner d'une élévation très significative des IgE. La comparaison des histogrammes met cependant en relief l'hétérogénéité de ce groupe : la plupart des urticaires ont des taux sensiblement normaux, mais la présence de quelques concentrations très importantes influe considérablement sur la moyenne. Dans ces conditions, il semble difficile de rapporter exclusivement à l'urticaire les taux très élevés parfois observés chez ces malades.

Ainsi apparaissent les difficultés d'interprétation de ces dosages, d'autant que l'élévation des IgE sériques n'est pas réservée aux états allergiques ; en particulier l'influence de certaines helminthiases comme l'ascaridiose [10] et le syndrome de *Larva migrans viscérale* [3] est maintenant bien prouvé.

Le dosage des IgE non spécifiques ne peut donc à lui seul suffire à affirmer la nature atopique des manifestations présentées par un malade. Cependant, confronté à d'autres arguments, un taux élevé d'IgE nous paraît un élément de valeur.

CONCLUSIONS

Au cours des différents types de manifestations atopiques étudiées, seules nous semblent intéressantes à considérer les variations des IgE, immunoglobulines connues comme le support des propriétés réaginaires.

Malgré un manque relatif de sensibilité, la méthode radio-immunologique nous paraît particulièrement bien adaptée au problème du dosage des IgE sériques chez les allergiques.

Bien que chez ces malades les IgE soient souvent très augmentées, il ne semble pas que la découverte d'un taux très élevé chez un malade soit suffisante à elle seule pour affirmer avec certitude la réalité d'un terrain atopique. Des variations individuelles considérables en fonction de critères encore mal définis, l'intervention

possible d'autres facteurs tels que les parasitoses susceptibles d'influer sur les IgE rendent souvent l'interprétation difficile. Confronté à d'autres arguments cliniques et biologiques, le taux de ces immunoglobulines demeure cependant un élément de valeur.

L'importance des IgE chez les allergiques pose le problème de la signification biologique de l'élévation de leur taux. Si leur rôle d'anticorps réaginique est largement prouvé, rien ne permet d'affirmer que toute la fraction IgE soit uniquement formée d'anticorps spécifiques des allergènes en cause, ni même que les réagines appartiennent exclusivement à cette classe d'immunoglobulines.

Il apparaît donc de plus en plus nécessaire d'orienter désormais les recherches vers le dosage des IgE spécifiques d'un allergène. La mise en oeuvre des techniques radio-immunologiques indispensables pour déceler in vitro les réagines spécifiques se heurte encore à la complexité des extraits allergéniques et aux difficultés de leur purification, problèmes qui ne sauraient être considérés actuellement comme résolus.

[Unité de Recherches sur l'Immunologie des Affections parasitaires (INSERM), Domaine de Carreire, rue Camille-St-Saëns, 33-Bordeaux].

[Service de Médecine et Maladies allergiques (Pr G. CABANIEU), Pavillon IV, Hôpital Xavier-Arnoz, 33 - Bordeaux-Pessac].

[Unité de Recherches sur les Applications médicales et biologiques des Isotopes radioactifs (INSERM), Domaine de Carreire, rue Camille-St-Saëns, 33 - Bordeaux].

RÉSUMÉ

Au cours des différents syndromes allergiques étudiés (pollinose nasale, rhinite apériodique, asthme et urticaire) seules sont intéressantes à considérer les variations des IgE, immunoglobulines connues pour être le support des propriétés réaginaires.

Malgré les taux très élevés souvent observés chez ces malades, le dosage des IgE sériques ne semble pas suffisant à lui seul pour affirmer ou infirmer avec certitude la nature atopique des manifestations présentées. Des variations individuelles considérables en fonction de facteurs parfois connus (parasitoses) mais souvent encore mal précisés rendent l'interprétation difficile.

Confronté à d'autres arguments cliniques et biologiques, un taux élevé d'IgE nous paraît cependant un élément de valeur en faveur d'un terrain atopique.

SUMMARY

THE EFFECT OF IgE LEVELS IN VARIOUS ALLERGIC SYNDROMES

In the different allergic syndromes investigated (nasal pollinosis, aperiodic rhinitis, asthma and urticaria) the only thing worthy of note is the variation in the IgE level. These immunoglobulins are known to boost reaginic properties.

Despite the very high levels often found in these patients, assessment of seric IgE alone is not enough to confirm or rule out with any certainty the atopic nature of the manifestations observed. Considerable individual variations depending on factors which are sometimes known (parasitoses) but often not yet fully understood, make interpretation difficult.

Compared with other clinical and biological arguments, a high IgE level appears to us to be an important factor in support of an atopic background.

BIBLIOGRAPHIE

1. BALL P.A.J., VOLLER A., TAFFS L.F. — Hypersensitivity to some Nematode antigens. *Brit. Med. J.*, 1971, 1, 210.
2. BERG T., JOHANSSON S.G.O. — IgE concentrations in children with atopic diseases. *Int. Arch. Allergy*, 1969, 36, 219.
3. HOGARTH-SCOTT R.S., JOHANSSON S.G.O., BENNICH H. — Antibodies to Toxocara in the sera of visceral larva migrans patients : the significans of raised levels of IgE. *Clin. exp. Immunol.*, 1969, 5, 619.
4. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., HORNBROOK M.M. — Physicochemical properties of human reaginic antibody. IV : Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.*, 1966, 97, 75.
5. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., HORNBROOK M.M. — Physicochemical properties of human reaginic antibody. V : Correlation of reaginic activity with γ E globulin antibody. *J. Immunol.*, 1966, 97, 840.
6. JOHANSSON S.G.O., BENNICH H. — Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology*, 1967, 13, 381.
7. JOHANSSON S.G.O. — Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*, 1967, 951.
8. JOHANSSON S.G.O., BENNICH H., WIDE L. — A new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology*, 1968, 14, 265.
9. JOHANSSON S.G.O. — Serum IgND levels in healthy children and adults. *Int. Arch. Allergy*, 1968, 34, 1.
10. JOHANSSON S.G.O., MELLBIN T., VAHLQUIST B. — Immunoglobulin levels in ethiopian preschool children with special reference to high concentrations of immunoglobulin E (IgND). *Lancet*, 1968, 1, 1118.
11. JUHLIN L., JOHANSSON S.G.O., BENNICH H., HOGMAN C., THYRESSON N. — Immunoglobulin E in dermatoses. *Arch. Derm.*, 1969, 100, 12.
12. KOHLER P.F., FARR R.S. — Quantitative comparison of immunoglobulins in atopic (reaginic) and nonatopic (non reaginic) individuals : higher γ D levels in atopic sera. *J. Allergy*, 1967, 39, 311.
13. MANCINI G., CARBONARA A.O., HEREMANS J.F. — Immunochemical quantitation of antigens by single radial immuno-diffusion. *Immunochemistry*, 1965, 2, 235.
14. ROSENBERG E.B., WHALEN G.E., BENNICH H., JOHANSSON S.G.O. — Increased circulating IgE in a new parasitic disease-human intestinal capillariasis. *New Engl. J. Med.*, 1970, 283, 1148.
15. ROWE D.S. — Radioactive single radial diffusion : a method for increasing the sensitivity of immunochemical quantitation of proteins in agar gel. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 1969, 40, 613.
16. SAMTER M., BEERS R.F., Jr. — Intolerance to aspirin. Clinical studies and considerations of its pathogenesis. *Ann. intern. Med.*, 1968, 68, 975.
17. WIDE L., PORATH J. — Radio-immuno-assay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies. *Biochim. biophys. Acta Amst.*, 1966, 130, 257.