

ÉLÉVATION DES TAUX D'IgE SÉRIQUE APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE : EFFET DES GLOBULINES ANTILYMPHOCYTAIRES

J. COHEN et J. P. REVILLARD *

RÉSUMÉ

Les taux d'IgE sérique ont été mesurés par dosage radio-immunologique chez 81 sujets ayant subi une transplantation rénale, afin d'étudier les modifications consécutives à l'allogreffe et au traitement immunodépresseur. Parmi ces 81 malades, 44 reçurent, en plus du traitement standard (azathioprine et corticostéroïdes), des globulines antilymphocytaires. La distribution des taux d'IgE avant greffe est bimodale. 11 des 81 sujets ayant des taux supérieurs à 252 U/ml. Après transplantation on observe une montée significative des IgE dans 18 cas. Cette augmentation s'observe d'une part chez les sujets à taux d'IgE initialement élevé (7/18) et d'autre part chez les greffés traités par les globulines antilymphocytaires (14/44).

SUMMARY

Elevation of serum IgE levels after renal transplantation : effect of antilymphocyte globulins. — Serum IgE levels were determined with radio-immunoassay in 81 recipients of a renal allograft in order to evaluate changes associated with allograft reaction and/or immunosuppressive treatment. Among 81 patients investigated, 44 received antilymphocyte globulins in addition to azathioprine and corticosteroids. The distribution of serum IgE levels before transplantation showed two groups of subjects, one with normal values and the other (11 cases) with elevated IgE (> 252 U/ml). A significant raise of serum IgE was observed after transplantation in 18 patients. Increased levels were found among subjects with initially high levels (7/18), and among those treated with antilymphocyte globulins (14/44).

Les différents facteurs contrôlant les taux sériques d'IgE et le niveau de production d'anticorps IgE après stimulation antigénique appropriée ont été bien étudiés chez les rongeurs. Un contrôle génétique, faisant intervenir des gènes situés dans la région I du complexe H2, s'exerce sur le niveau de réponse IgE chez la souris [9], ce qui permet de distinguer des souris bonnes répondeuses et mauvaises répondeuses [5]. Dans certaines situations expérimentales, le caractère mauvais répondeur a pu être associé à la mise en jeu de cellules T suppressives. C'est ainsi que la thymectomie à l'âge adulte chez le rat augmente la production d'anticorps homocytotropiques après immunisation par DNP-ascaris [11]. Des ex-

périences de transfert adoptif chez la souris ont mis en évidence une régulation de la réponse IgE par des cellules T suppressives spécifiques de l'antigène [8, 15, 16] ou bien non spécifiques [21, 22]. L'administration de sérums antilymphocytaires augmente, dans certains modèles, la réponse IgE [3]. Cet effet fait appel, entre autres mécanismes, à l'élimination des lymphocytes T suppresseurs. D'autres traitements immunosuppresseurs augmentent paradoxalement la réponse IgE : l'irradiation [2, 14, 21] et l'administration de cyclophosphamide [2, 17].

Les facteurs contrôlant le niveau de production des IgE chez l'homme demeurent moins bien connus. Si un contrôle génétique a pu être mis en évidence [6, 10] le rôle des agents immunomodulateurs a été peu étudié. En particulier l'effet des globulines anti-

* Laboratoire d'Immunologie CNRS-ERA 782, INSERM U 80 et Clinique de Néphrologie (P^r J. Traeger), Pavillon P, Hôpital Edouard Herriot, Lyon.

Tirés à part : J. Cohen, Clinique de Néphrologie, Pavillon P, Hôpital Edouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69374 LYON CEDEX 2.

Reçu le 15 novembre 1980. Accepté le 21 juillet 1981.

COHEN J., REVILLARD J. P. — Elévation des taux d'IgE sérique après transplantation rénale : effet des globulines antilymphocytaires. *Rev. fr. Allergol.* 1981, 21 (n° 4-5), 211-215.

TABLEAU I
GROUPES DE MALADES INCLUS DANS L'ÉTUDE

GROUPE	EFFECTIF	SEXE		PRÉPARATION A LA GREFFE	TRAITEMENT APRÈS GREFFE
		H	F		
A	19	13	6	Transfusions	Azathioprine + 6-méthylprednisolone
B	16	12	4	Transfusions	Azathioprine + 6-méthylprednisolone + globulines antilymphocytaires
C	18	13	5	Transfusions	Azathioprine + 6-méthylprednisolone + gammaglobulines
D	12	8	4	Transfusions	Azathioprine + 6-méthylprednisolone + globulines antilymphocytaires + γ globulines
E	12	10	2	DCT	Azathioprine + 6-méthylprednisolone + globulines antilymphocytaires
F	4	4	0	0 (donneurs vivants, HLA semi-ident.)	Azathioprine + corticoïdes

lymphocytaires (GAL) n'a pas encore été analysé. Dans ce travail nous avons mesuré les taux sériques d'IgE chez des transplantés rénaux soumis à différents protocoles d'immunosuppression, afin d'analyser les modifications consécutives à l'allogreffe et au traitement immunodépresseur.

à la dose de 100 à 600 mg/j [19]. Les malades des groupes C et D reçoivent pendant la même période des perfusions quotidiennes de globulines élues à pH acide à partir de pools de placentas humains [12]. Ces globulines sont administrées à la dose de 1 500 mg/j.

MALADES ET MÉTHODES

MÉTHODES

MALADES ET TRAITEMENTS

Le groupe d'étude comporte 81 receveurs d'une greffe rénale (56 hommes et 25 femmes) dont les âges s'échelonnent de 8 à 55 ans (médiane 30 ans pour les hommes et 32 ans pour les femmes). Ces malades ont été classés selon leur traitement en six groupes (tableau I). A l'exception du groupe F constitué de quatre garçons âgés de 8 à 15 ans, les groupes sont homogènes quant à la distribution des malades selon l'âge et le sexe. Aucun des malades de cette étude ne recevait de traitement immunosuppresseur ou corticoïde avant la transplantation.

La préparation à la greffe a comporté pour les malades des groupes A, B, C et D, cinq à quinze transfusions de sang frais à raison d'une par semaine, et pour ceux du groupe E un drainage du canal thoracique avec réinjection de la lymphe dépourvue de cellules selon un protocole déjà décrit [18].

Après transplantation tous les malades sont traités par l'azathioprine (à la dose initiale de 2,5 mg/kg/j adaptée selon la numération leucocytaire) et la 6-méthylprednisolone (1 mg/kg/j). Les doses de corticoïdes sont augmentées à 4 ou 15 mg/kg/j pour le traitement des crises de rejet selon un protocole déjà décrit [19]. En outre, les malades des groupes B, D, E et F sont traités par perfusions intraveineuses de globulines antilymphocytaires (GAL, lymphoglobuline Mérieux lot 1036) pendant quatre semaines

Le dosage des IgE sériques a été effectué le jour de la greffe (J_0) puis le 8^e jour (J_8) et 21^e jour (J_{21}) et enfin entre le 30^e et le 60^e jour après greffe par méthode radio-immunologique RIST utilisant le kit « Phadebas® IgE Test » (Pharmacia Uppsala, Suède). Avec ce dosage, les valeurs normales de la population adulte sont de 25 U/ml, avec un seuil à deux écart-types de 150 U/ml [17]. L'ensemble des dosages a été réalisé avec vingt trousses appartenant au même lot et deux sérums de référence (l'un à taux faible, l'autre à taux élevé) ont été introduits chacun en double échantillon dans chacune des cinq séries de dosages, effectués à des jours différents sur des sérums stockés à -40°C . Les coefficients de variation inter-dosages ont été calculés à partir de la moyenne des coefficients de variation de chacun des deux sérums de référence. Nous avons utilisé comme référence les taux d'IgE obtenus avant transplantation et traitement immunosuppresseur, de façon à ce que chaque malade représente son propre témoin dans l'étude longitudinale. La diversité des origines géographiques des malades ne permet pas, en effet, d'utiliser à titre de comparaison une population de référence locale. La distribution des valeurs à J_0 apparaît bimodale, même après transformation logarithmique. Nous avons donc calculé les moyennes et écart-types des logarithmes des taux d'IgE individuels, en excluant les valeurs supérieures à deux écart-types et en poursuivant cette opération jusqu'à

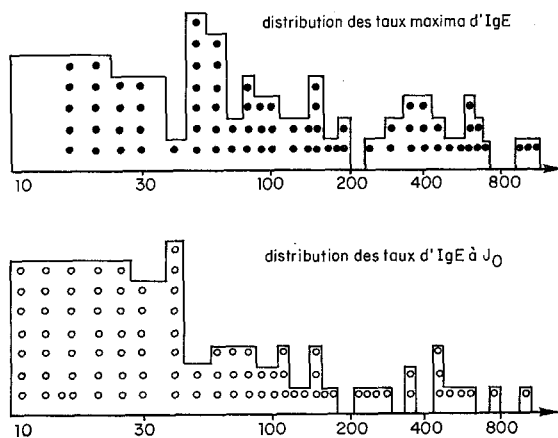


FIG. 1. — Distribution des taux d'IgE chez l'ensemble des malades avant transplantation (en bas) et sous traitement immunosuppresseur (en haut).

retenir une population de distribution log-normale, sans valeur individuelle supérieure à deux écarts-types. Ce procédé a permis de fixer la limite supérieure des valeurs normales à 252 U/ml. Ont été considérées comme élévations en cours de traitement les sérums dont les taux d'IgE étaient d'une part supérieurs à 252 U/ml et qui d'autre part étaient supérieurs à la valeur initiale augmentée de deux écarts-types (ces derniers étant définis par le coefficient de variation inter-dosages). Les sérums d'un même malade ont toujours été inclus dans le même dosage.

L'interférence éventuelle des GAL dans le dosage a été vérifiée : l'addition de GAL, mélangées à différentes concentrations de 0,04 à 0,8 mg/ml, à un sérum à taux élevé d'IgE, ne modifie pas ce taux. Dans les mêmes conditions, mais avec un sérum à taux faible d'IgE, il n'y a pas d'élévation du taux d'IgE. L'introduction de GAL à la place du sérum humain dans le test ne permet pas de révéler la présence d'IgE dans ces GAL. Enfin l'absence d'activité antiglobuline des GAL a été vérifiée dans un test immunoenzymatique en phase solide : les GAL immobilisées en phase solide ne retiennent pas de complexes formés par des IgG de lapin anti-peroxydase et de peroxydase. En conclusion, les GAL ne contiennent pas d'IgE, n'ont pas d'activité anti-IgE ni d'activité antiglobuline susceptibles d'interférer dans le dosage.

RÉSULTATS

TAUX D'IgE AVANT GREFFE

La distribution des taux d'IgE à J₀ apparaît sur la figure 1. L'échelle semi-logarithmique a été choisie du fait du caractère très hétérogène de la distribution et de l'amplitude des variations. On constate que 11 malades ont des taux supérieurs à 252 U/ml ;

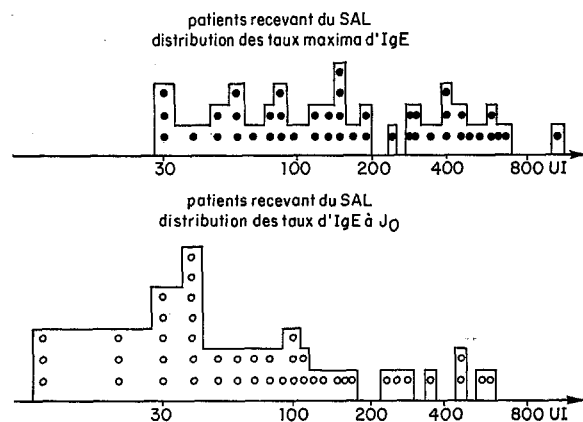


FIG. 2. — Distribution des taux d'IgE chez les malades traités par les globulines antilymphocytaires (SAL).

quelle que soit la représentation graphique adoptée, ce groupe apparaît séparé de l'ensemble des autres valeurs, ce qui permet de conclure à une distribution bimodale.

Parmi ces 11 malades à taux d'IgE élevé, 5 ont une éosinophilie sanguine supérieure à 300/mm³ (0,3 giga/l) ; 3 ont des antécédents allergiques (conjonctivite saisonnière, asthme pollinique, allergie aux produits iodés), et 5 autres sont originaires de zones d'endémie polyparasitaire. Il faut signaler enfin que parmi ces 11 malades, 6 ont été traités par les GAL et 3 d'entre eux ont présenté un rash cutané pendant les cinq premiers jours du traitement, alors que ce type d'intolérance est rare sur l'ensemble des malades.

Parmi les 12 malades du groupe E ayant eu un drainage du canal thoracique avant greffe, 4 avaient avant traitement par les GAL, un taux supérieur à 252 U/ml. Les taux d'IgE pour l'ensemble de ce groupe E ne diffèrent pas de ceux des autres malades ; on ne peut donc mettre en évidence un effet de la déplétion lymphocytaire sur cette petite série de patients.

ÉVOLUTION DU TAUX D'IgE APRÈS TRANSPLANTATION

Sur l'ensemble des 81 malades étudiés, on retient 18 cas ayant une augmentation significative de leur taux d'IgE selon les critères restrictifs précédemment définis (cf. fig. 1).

Si l'on étudie l'évolution des taux d'IgE en fonction des valeurs initiales, on observe une élévation plus fréquente chez les 11 malades à taux initialement élevé que chez les autres ($\chi^2 = 12,63$, tableau II). Lorsque l'on analyse l'effet du traitement, on constate que les malades traités par les GAL ont une élévation de leur taux d'IgE (fig. 2) plus fréquente que ceux non traités par les GAL (fig. 3 et tableau II). Cet effet est particulièrement net chez

TABLEAU II
ÉVOLUTION DES TAUX D'IgE APRÈS TRANSPLANTATION EN FONCTION
DU TAUX INITIAL ET DU TRAITEMENT PAR LES GAL

	TAUX D'IgE		NOMBRE DE MALADES	χ^2	P
	AUGMENTÉ	STABLE			
ENSEMBLE DES MALADES					
Traités par GAL (groupes BDE)	14	30	44	5,13	< 0,02
Non traités (groupes ACF)	4	33	37		
Total	18	63			
MALADES A TAUX D'IgE < 252 U à J ₀					
Traités par GAL	10	28	28	7,05	< 0,01
Non traités	1	31	32		
Total	11	59			
ENSEMBLE DES MALADES					
Avec IgE > 252 U à J ₀	7	4	11	12,63	< 0,005
Avec IgE < 252 U à J ₀	11	59	70		
Total	18	63			

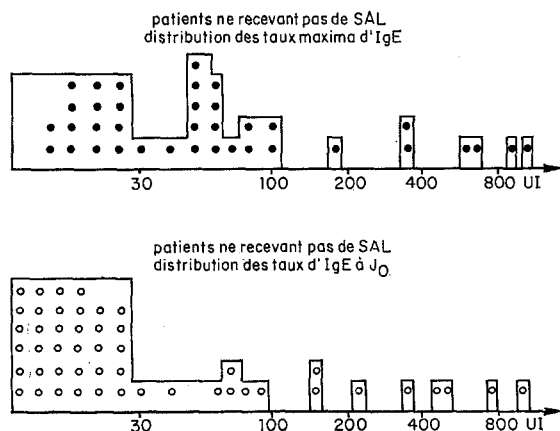


FIG. 3. — Distribution des taux d'IgE chez les malades non traités par les globulines antilymphocytaires (SAL).

les 70 sujets dont le taux d'IgE est initialement normal ; ce taux s'élève dans un seul cas parmi les 31 non traités par les GAL, alors qu'il augmente chez 10 des 38 malades recevant ce traitement (tableau II). En revanche, on observe seulement quatre élévations d'IgE parmi les 18 malades du groupe C traités par les gammaglobulines élues de placentas.

DISCUSSION

Cette étude fait apparaître une distribution bimodale des taux d'IgE chez les malades hémodialysés avant greffe : 23,5 p. cent d'entre eux ont des valeurs anormalement élevées par rapport à la population adulte européenne étudiée selon la même méthode par Johansson et coll. [7], et 13,6 p. cent ont des valeurs élevées après normalisation de la distri-

bution des valeurs initiales. Il est possible qu'une telle distribution reflète seulement un biais d'échantillonnage avec une proportion anormalement élevée de sujets atteints de parasitoses ou d'allergie. On ne peut cependant exclure a priori le rôle des anomalies immunologiques profondes accompagnant l'insuffisance rénale chronique [13]. Par ailleurs, si le rôle de la déplétion lymphocytaire consécutive au drainage du canal thoracique n'est pas suggéré par l'analyse de cette courte série, l'effet des transfusions répétées de sang frais mériterait d'être recherché sur une plus grande série de cas. Les dosages des protéines sériques chez les malades hémodialysés peuvent être perturbés par les variations importantes de l'hydratation : ce facteur peut cependant être négligé dans le cas des IgE dont l'amplitude des variations est beaucoup trop grande pour pouvoir être rattachée à des modifications de la volémie.

L'augmentation des IgE après transplantation rénale peut mettre en jeu différents facteurs tels que la stimulation par les antigènes d'histocompatibilité du donneur et l'immunosuppression. La réaction d'allogreffe ne semble pas représenter un stimulus suffisant pour induire à lui seul une élévation du taux d'IgE chez les sujets à taux initialement normal. On notera cependant que seules les IgE totales ont été mesurées dans cette étude et que des anticorps anaphylactiques allospécifiques dont l'existence a été démontrée chez la souris [4] pourraient être produits sans que les taux d'IgE soient augmentés.

L'augmentation des taux d'IgE est particulièrement nette chez les sujets traités par les GAL. Cette élévation peut relever de plusieurs mécanismes. Les GAL pourraient représenter elles-mêmes un stimulus anaphylactogène. Ce mécanisme est peu vraisemblable dans la mesure où la réponse anticorps anti-globulines de cheval s'accompagne d'une maladie sérique avec complexes immuns circulants [20] tandis

que les manifestations d'hypersensibilité de type I demeurent exceptionnelles au regard de la fréquence de l'élévation des IgE. Cette hypothèse mériterait cependant d'être exclue par la recherche d'anticorps IgE spécifiques anti-GAL. Les GAL pourraient intervenir par leur propriété d'activateur polyclonal. Ce mécanisme doit cependant être exclu dans la mesure où leur effet mitogénique s'applique in vitro exclusivement aux lymphocytes T, sans recrutement ultérieur de cellules B, contrairement à d'autres activateurs polyclonaux tels que la phytohémagglutinine ou le mitogène du Pokeweed [21]. L'hypothèse la plus vraisemblable, conformément aux modèles animaux, est l'inhibition de l'action régulatrice des lym-

phocytes T suppresseurs sur la production d'IgE. L'administration de sérum antilymphocytes, trois jours avant l'immunisation avec DNP-KLH, augmente sélectivement la réponse anticorps IgE mais non IgG chez la souris Balb/c [3]. On retiendra en faveur de cette hypothèse la plus grande fréquence d'augmentation des IgE chez les sujets à taux initialement élevé, qui ont probablement en plus de l'immunosuppression, une stimulation de leur réponse IgE.

REMERCIEMENTS

Nous remercions M^{lle} Jeannin, technicienne CNRS, pour son aide efficace.

RÉFÉRENCES

1. Brochier J., Samarut C., Gueho J. P., Revillard J. P. — T-dependence of human B proliferative response to mitogens. *Int. Arch. Allergy*, 1976, 51, 101-116.
2. Chiorazzi N., Fox D. A., Katz D. H. — Hapten-specific IgE antibody responses in mice. VI. Selective enhancement of IgE antibody production by low doses of X-irradiation and by cyclophosphamide. *J. Immunol.*, 1976, 117, 1629-1637.
3. Chiorazzi N., Tung A. S., Eshhar N., Katz D. H. — Hapten-specific IgE antibody responses in mice. VIII. A possible new mechanism by which antilymphocyte serum enhances IgE antibody synthesis in vivo. *J. Immunol.*, 1977, 119, 685-693.
4. Daron M., Duc H. T., Kanellopoulos J., Kinsky R., Le Bouteiller P., Voisin G. A. — Allogenic mast cell degranulation induced by histocompatibility antibodies : an in vitro model of transplantation anaphylaxis. *Cell. Immunol.*, 1975, 20, 133-155.
5. Dorf M. E., Newburger P. E., Hamaoka T., Katz D. H., Benacerraf B. — Characterization of an immune response gene in mice controlling IgE and IgG antibody responses to ragweed pollen extract and its 2,4 dinitrophenylated derivative. *Eur. J. Immunol.*, 1974, 4, 346-349.
6. Hamburger R. N., Orgel H. A., Bazara M. — Reagin-mediated hypersensitivity. In : Goodfriend L., Sehon A. H., Orange R. P., *Mechanisms in Allergy*, p. 131. New York, M. Dekker, 1973.
7. Johansson S. G. O., Bennich H., Berg T. — The clinical significance of IgE. *Prog. clin. Immunol.*, 1972, 1, 157-181.
8. Katz D. H., Hamaoka T., Newburger P. E., Benacerraf B. — Hapten-specific IgE antibody response in mice. IV. Evidence for distinctive sensitivities of IgE and IgG B lymphocytes to the regulatory influences of T cells. *J. Immunol.*, 1974, 113, 974-983.
9. Levine B. B., Vaz N. M. — Effect of combinations of inbred strain, antigen, and antigen dose on immune responsiveness and reagin production in the mouse. *Int. Arch. Allergy*, 1970, 39, 156-171.
10. Marsh D. G., Bias W. B., Ishizaka K. — Genetic control of basal serum IgE level and its effect on specific reaginic sensitivity. *Proc. natl. Acad. Sci. (USA)*, 1974, 71, 3588-3592.
11. Okumura K., Tada T. — Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. III. Effect of thymectomy and splenectomy. *J. Immunol.*, 1971, 106, 1019-1025.
12. Revillard J. P., Brochier J., Robert M., Bouneau M., Traeger J. — Immunological properties of placental eluates. *Transplant. Proc.*, 1976, 8, 275-279.
13. Revillard J. P. — Immunologic alterations in chronic renal insufficiency. In : Hamburger J., Crosnier J., Grünfeld J. P., Maxwell M. H., *Advances in Nephrology*, pp. 365-382. Londres, Year Book Medical Publishers, 1979.
14. Tada T., Taniguchi M., Okumura K. — Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. II. Effect of X-irradiation. *J. Immunol.*, 1971, 106, 1012-1018.
15. Tada T., Taniguchi M., Takemori T. — Properties of primed suppressor T cells and their products. *Transplant. Rev.*, 1975, 26, 106-129.
16. Takatsu K., Ishizaka K. — Reagin antibody formation in the mouse. VIII. Depression of the ongoing IgE antibody formation by suppressor T cells. *J. Immunol.*, 1976, 117, 1211-1218.
17. Taniguchi M., Tada T. — Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. IV. Effects of various immunosuppressive drugs. *J. Immunol.*, 1971, 107, 579-585.
18. Traeger J., Touraine J. L., Archimbaud J. P., Malik M. C., Dubernard J. M. — Thoracic duct drainage and antilymphocyte globulin for renal transplantation in man. *Kidney Int.*, 1978, 13 (suppl. 13), 103-107.
19. Vincent C., Revillard J. P. — Antibody response to horse-globulin in recipients of renal allografts. Relationship with transplant crises and transplant survival. *Transplantation*, 1977, 24, 141-147.
20. Vincent C., Revillard J. P., Traeger J. — C1q-binding activity of sera from renal transplanted patients. In : Peeters H., *Protides of the biological fluids*, pp. 295-300. Oxford, Pergamon Press, 1979.
21. Watanabe N., Kojima S., Ovary Z. — Suppression of IgE antibody production in SJL mice. I. Non specific suppressor T cells. *J. exp. Med.*, 1976, 143, 833-845.
22. Watanabe N., Kojima S., Shen F. W., Ovary Z. — Suppression of IgE antibody production in SJL mice. II. Expression of Lyl antigen on helper and non specific suppressor T cells. *J. Immunol.*, 1977, 118, 485-488.