

HÉTÉROGÉNÉITÉ DES ANTICORPS RÉAGINIQUES DANS L'ALLERGIE RESPIRATOIRE

G. PAULI (*), S. KUISSU, J. C. BESSOT et W. D. BRIGHTON (**)

RÉSUMÉ

Dix sujets présentant soit un asthme, soit une rhinite (9 allergiques à la poussière ou aux acariens, 1 pollinique) sont étudiés en raison d'une discordance entre tests cutanés et IgE spécifiques. Les tests cutanés sont confirmés 6 fois sur 8 par des tests ventilatoires ou un test nasal. La recherche d'IgE spécifiques est négative tant par la technique du RAST que par l'anaphylaxie cutanée chez le singe. Des IgG STS sont objectivées dans le sérum de 5 patients par le transfert passif chez le singe avec du sérum chauffé après un délai de sensibilisation de 2 heures. Chez les 5 autres sujets, le rôle de réagines d'un type différent des IgE ne peut être que suggéré car il n'a pas été réalisé de transfert passif. Ces résultats sont en faveur de l'intervention d'anticorps non IgE chez des patients présentant une allergie respiratoire de type immédiat. Les anticorps IgG STS mis en évidence la première fois par PARISH, en 1970, ont été retrouvés depuis chez des sujets allergiques à des pneumallergènes divers. Cependant, l'incidence réelle et la classe immunochimique de ce type d'anticorps ne sont pas encore établies avec certitude.

SUMMARY

The heterogeneity of reagin antibodies in respiratory allergy. — Ten subjects suffering from either asthma or rhinitis (9 allergic to dust or acarions and 1 to pollen) were studied because of a discrepancy between skin tests and specific IgE's. The skin tests were confirmed 6 times out of 8 by ventilation tests or a nasal test. The search for specific IgE was negative both using the RAST technique and by skin anaphylaxis in the monkey. IgG SRS antibodies were identified in the sera of 5 patients through passive transfer in the monkey with serum heated after a sensitization period of 2 hours. In the 5 other subjects, the role of reagents of a different type of IgE could only be a conjecture since no passive transfer was done. These results point to the role of non IgE antibodies in patients having a respiratory allergy of the immediate type. IgG STS antibodies, demonstrated for the first time by Parish in 1970, were found in subjects allergic to various pneumallergens. However, the actual occurrence and the immunologic category of this type of antibody have not yet been definitely established.

Il est généralement admis que les anticorps responsables des réactions allergiques de type immédiat chez l'homme appartiennent à la classe des IgE. Cependant, un certain nombre de travaux ont montré que l'activité réaginique pouvait également être liée à des anticorps non IgE. Chez l'animal, on distingue deux types d'anticorps anaphylactiques, certains ayant les caractéristiques des IgE humaines, d'autres appartenant à la classe des IgG. Chez l'homme, des anticorps de type IgG pourraient également être impli-

qués dans les réactions allergiques. Ces anticorps ont été mis en évidence la première fois par PARISH [8] en 1970, chez des patients atteints d'allergie aux protéines du lait. Du fait de leur aptitude à provoquer une sensibilisation de courte durée, ces anticorps ont été appelés IgG STS (short term sensitizing).

L'objet de cette étude a été de déterminer si des sujets présentant une allergie respiratoire de type immédiat, mais n'ayant pas d'IgE spécifiques, étaient porteurs d'anticorps appartenant à d'autres classes d'immunoglobulines.

Dans un précédent travail [11], nous avons pu mettre en évidence une concordance étroite, mais non

Travail présenté aux Troisièmes Journées alpines de l'asthme, Briançon, janvier 1978.

(*) Pavillon Laennec, CHU, BP 426/R5, 67005 STRASBOURG CEDEX (France).

(**) Laboratory for allergens, National Institute for biological standard and control, LONDRES (Grande-Bretagne).

Tirés à part : Dr G. PAULI (même adresse).

Reçu le 15 mai 1978.

PAULI G., KUISSU S., BESSOT J.C., BRIGHTON W.D. — Hétérogénéité des anticorps réaginaires dans l'allergie respiratoire. *Rev. franç. Allergol.*, 1978, 18, (n° 3), 157-160.

absolue, entre les résultats des tests cutanés à certains allergènes et la détection des IgE spécifiques pour les mêmes allergènes. Nous avons noté que le degré de concordance dépendait de la qualité des allergènes et de leur degré de purification : 96 p. cent pour le pollen de graminées pour une série de 109 cas, 87 p. cent pour un extrait purifié de *Dermatophagoides pteronyssinus* pour une série de 120 cas.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Dix patients présentant une discordance entre les résultats des tests cutanés et la détermination des IgE spécifiques vis-à-vis de certains pneumallergènes ont été étudiés. Il s'agit de 8 malades asthmatiques et de 2 sujets présentant une rhinite, dont les âges s'échelonnent de 14 à 41 ans. Sur ces 10 malades, 8 sont du sexe féminin. Les allergènes responsables détectés par intradermo-réactions sont : dans 9 cas la poussière de maison avec un seuil de sensibilité cutanée à 1/50 000, associée à *Dermatophagoides pteronyssinus* (D. pt.) avec un seuil de sensibilité cutanée au 1/1 000 000 dans 4 cas et au 1/100 000 dans 5 cas ; dans un cas, le pollen de graminées avec un seuil de sensibilité cutanée au 1/100 000. La sensibilité cutanée a été confirmée ou infirmée par des tests d'inhalation et d'instillations nasales.

Du point de vue biologique, nous avons effectué un dosage des IgE sériques totales par la méthode du RIST, ainsi qu'un dosage semi-quantitatif par méthode de Mancini des IgM, IgA et IgG. Un dosage des IgE sériques spécifiques par la technique du RAST (Phadebas) a été pratiqué avec du sérum pur, dilué au 1/10 et au 1/20. Ces dosages effectués avec des sérums dilués ont pour but d'éliminer des résultats faussement négatifs du fait de la présence dans le sérum d'autres types d'anticorps spécifiques ayant une affinité égale ou supérieure à celle des IgE [18].

La responsabilité de l'allergène auquel le malade était sensibilisé du point de vue cutané a été recherchée au niveau des basophiles circulants (technique de Lichtenstein et Osler modifiée par MAY [6] : 5 tests d'histamino-libération in vitro ont été réalisés. Les concentrations d'allergène utilisées s'échelonnaient de 10^{-4} à 10^{-8} g/ml pour l'extrait de D. pt. et l'extrait de poussière.

Les sérums de 5 patients ont été testés par réaction d'anaphylaxie cutanée passive chez le singe. 0,1 ml des sérums à différentes dilutions (1, 1/10, 1/100), chauffés ou non chauffés, ont été injectés par voie intradermique au niveau du thorax et de l'abdomen. 24 heures plus tard, 5 ml d'une solution à 2,5 p. cent de bleu d'Evans étaient injectés par voie intraveineuse. L'absence de diffusion du colorant en rapport avec une réaction non spécifique au niveau des sites injectés avec les sérums a été vérifiée. Puis, au niveau de chaque site, une nouvelle intradermo-réaction de 0,05 ml de l'allergène responsable est réalisée. Pour

TABLÉAU I
TESTS DE PROVOCATION ET HISTAMINOLIBÉRATION

	DIAL (μg)	Sensibilité cellulaire (g/ml)
*HU...	200 (D. pt.) 500 (Po)	10^{-6} (D. pt.)
*Bo...	100 (D. pt.) 1 000 (Po)	510^{-6} (D. pt.)
*RIT...	négatif D. pt. et Po	négatif (D. pt.)
*RU...	positif (t. nasal)	négatif (D. pt.)
	(D. pt.) Po = NF	
*Do...	NF (D. pt.) 1 000 (Po)	NF
CHE...	100 (D. pt.) 1 000 (Po)	NF
KE...	50 (D. pt.) 800 (Po)	NF
RI...	douteux (D. pt.) 1 000 (Po)	NF

Chez les malades dont les noms sont précédés d'une astérisque, les IgG STS ont été mises en évidence par la méthode de l'anaphylaxie cutanée passive chez le singe.

la détection des IgE, cette intradermo-réaction avec l'extrait allergénique est réalisée 24 heures plus tard ; par contre, pour la détection des IgG STS, cette intradermo-réaction est pratiquée 2 heures plus tard aux sites sensibilisés avec du sérum chauffé à 60 °C pendant une heure.

RÉSULTATS

Les tests ventilatoires ou le test nasal dans les 8 cas où ces tests ont pu être réalisés ont confirmé indiscutablement le rôle des allergènes incriminés dans 6 cas (tableau I). Dans 1 cas, les tests sont négatifs avec l'extrait de poussière et l'extrait de D. pt. tant en inhalation qu'en instillation nasale chez une malade se plaignant essentiellement de rhinite, mais aussi d'asthme.

Les taux des IgE sériques totales sont, pour 9 cas sur 10, en-dessous des valeurs de sujets témoins (832 témoins, étendue des valeurs corrigées à 2 écarts type log 10 à 753 UI/ml) [17]. Cependant, l'un des malades a un taux à 1 805 UI/ml.

Parmi les résultats des dosages des autres classes d'immuno-globulines, nous avons noté fréquemment un taux d'IgG élevé (entre 1 600 mg et 1 970 mg p. cent), mais qui ne dépasse la limite supérieure de la normale que dans 2 cas.

Les résultats obtenus avec les sérums de 5 de nos malades sont les suivants :

	RI...	Do...	HU...	RU...	Bo...
A 2 heures :					
D. pt.		1/50			
Po	1/10	1/100	1/10	1	1/10
A 24 heures :					
D. pt.	—	—	—	—	—
Po	—	—	—	—	—

Le titre indiqué représente la plus forte dilution du sérum pour laquelle on observe encore une réaction positive. Ces titres sont élevés par rapport à ceux rapportés dans la littérature en utilisant le même protocole. L'interprétation de la négativité des réactions obtenues avec l'extrait de D. pt. doit à notre avis tenir compte de la différence des extraits utilisés pour les tests cutanés et ventilatoires (extrait de D. pt. purifié de l'Institut Pasteur), et l'anaphylaxie cutanée passive (extrait de D. pt. Bencard).

La recherche d'IgE spécifiques était négative tant par la technique du RAST que par l'anaphylaxie cutanée chez le singe.

L'histamino-libération des basophiles de 4 sujets (HU..., BO..., RI..., RU...), sous l'action de différentes concentrations d'allergènes, est variable selon les individus (tableau I). Dans 2 cas (RI..., RU...), aucune histamino-libération significative n'est observée. Dans 2 autres cas (HU..., BO...), la sensibilité cellulaire (concentration d'allergène pour laquelle on observe 50 p. cent d'histamino-libération) est de 10^{-6} g/ml, ce qui est un seuil un peu plus élevé que celui que nous avons observé chez les malades présentant une allergie typique à la Po et aux acariens [5]. La réactivité cellulaire (pourcentage maximal d'histamine libérée) est supérieure à 80 p. cent pour les deux allergènes.

La présence d'une activité IgG STS dans le sérum d'au moins 5 de nos malades ne semble pas faire de doute : en effet, chez 5 malades, le transfert cutané passif a été possible avec du sérum chauffé après un délai de sensibilisation de 2 heures 30 à 3 heures. Cependant, pour affirmer avec certitude l'existence d'une autre classe de réagines que celle des IgE, des études de fractionnement devraient être effectuées : le passage du sérum sur un immuno-adsorbant anti-IgE devrait conserver au sérum son activité sensibilisante ; par contre le passage du sérum sur un immuno-adsorbant anti-IgG devrait annuler cette activité.

Chez les 5 autres patients, le rôle de réagines d'un type différent des IgE ne peut être que suggéré, car nous n'avons pas réalisé de transfert passif de cette activité. Rien ne prouve en effet que ces sujets n'avaient pas d'IgE sériques à un moment donné, ces IgE transitoirement présentes ayant pu se fixer sur les tissus cibles : mastocytes cutanés et bronchiques, basophiles circulants.

COMMENTAIRES

La notion d'hétérogénéité des anticorps anaphylactiques chez l'homme est antérieure à la découverte des IgE. La présence d'anticorps de type réaginique dans des fractions chromatographiquement différentes était relevée par TERR et BENTZ [16], en 1965, chez des patients présentant une maladie sérique ;

ces auteurs localisent les anticorps homocytotropes dans la fraction IgG des immunoglobulines. Les travaux d'ISHIZAKA [4] ont ensuite démontré nettement que l'activité réaginique chez l'homme était essentiellement liée aux IgE. Cependant, le concept selon lequel les anticorps homocytotropes n'appartiennent qu'à une seule classe d'immunoglobulines est remis en question par REID [13], dont les études par absorption avec des anti-IgG et des anti-IgE permettent de conclure à l'existence d'au moins deux types d'anticorps réaginqes.

Les arguments plaçant en faveur de l'existence d'anticorps homocytotropes chez l'homme appartenant à la classe des IgG sont, d'une part, l'histamino-libération provoquée par des anti-IgG à la fois à partir des basophiles et des tissus sensibilisés, d'autre part, l'inhibition de la réaction d'anaphylaxie cutanée passive chez les primates par des IgG myélomateuses (IgG 4 pour STANWORTH [14, 15], IgG 2 pour MALLEY [5]). Cependant, la sensibilité cellulaire à l'anti-IgG au cours de la réaction d'histamino-libération est bien inférieure à la sensibilité cellulaire à l'anti-IgE. De plus, les travaux de PERELMUTTER [12] ont montré que parmi les IgG ce sont les IgG 4 qui induisent une histamino-libération.

Ce sont surtout les travaux de PARISH [8, 9, 10] qui, à partir de 1970, ont le plus contribué à donner une identité à ces anticorps anaphylactiques particuliers, différents des IgE. Chez des sujets présentant des tests cutanés positifs aux protéines de lait, à l'ovalbumine, à la toxine tétanique, cet auteur détecte en utilisant la technique de l'anaphylaxie cutanée passive chez le singe, des anticorps qui sensibilisent la peau du singe après un délai de 2 à 4 heures, qui ne persistent que 24 heures et résistent au chauffage à 56 °C. Ces propriétés sont à l'origine de leur dénomination d'IgG STS (heat stable short term sensitizing IgG antibody). PARISH [9] a pu démontrer que le transfert passif de leur activité était possible non seulement à la peau du singe, mais aussi à la peau humaine. Cependant, les expériences qu'il a réalisées ont montré que la papule de la réaction de PK était souvent petite et ne comportait pas de pseudopodes ; les expériences de sensibilisation in vitro de poumon humain et de basophiles ont également été réalisées par cet auteur : si l'histamino-libération est induite par l'action d'un sérum anti-IgG, elle ne l'est pas par contre par l'allergène responsable. Les travaux de PARISH [10] ont par ailleurs souligné la différence entre la réaction induite par les IgG STS et le phénomène d'Arthus ; l'aspect macroscopique et histologique est différent, la réaction anaphylactique à support STS n'évolue pas vers l'induration et l'hémorragie. Son intensité est diminuée après administration d'antihistaminiques et n'est pas liée à la quantité d'antigène injecté. Cette réaction est indépendante des neutrophiles et du complément comme le prouve la persistance de sa positivité chez l'animal déplété en neutrophiles ou en complément.

L'incidence et le rôle de ces IgG STS dans les accidents allergiques ont été également précisés par PARISH [10] : parmi 28 malades allergiques aux pollens de graminées, 1 seul a présenté des anticorps anaphylactiques IgG STS sans anticorps de type IgE. Dans une étude effectuée sur des sérums de malades suivis par le Pr. J. PEPYS, il relève la présence d'IgG STS dans 1 seul cas sur 32 sérums de malades allergiques à *Aspergillus fumigatus*. BRYANT et coll. [2, 3] ont étudié 21 asthmatiques allergiques à *Dermatophagoides pteronyssinus* : 8 d'entre eux avaient seulement des anticorps réagéniques de type IgG STS et 2 avaient à la fois des IgE et des IgG STS. NELSON et BRANCH [7] ont testé systématiquement par anaphylaxie cutanée passive chez le singe

149 sérums de patients ayant des réactions cutanées fortement positives aux pneumallergènes ; aucun anticorps entraînant une sensibilisation de courte durée n'a été mis en évidence dans cette série. Une étude récente familiale de BERRY et BRIGHTON [1] suggère que l'aptitude à synthétiser ce type d'anticorps est génétiquement déterminée.

Ces différents travaux ne permettent pas d'apporter de conclusion formelle. Des études plus nombreuses de sérums et de tissus sensibilisés de sujets n'ayant pas d'IgE spécifiques détectables devraient permettre de mieux préciser l'incidence réelle, ainsi que la classe immuno-chimique de ce type d'anticorps.

RÉFÉRENCES

1. BERRY J.B., BRIGHTON W.D. — Familial human short-term sensitizing (IgG STS) antibody. *Clin. Allergy*, 1977, 7, 401.
2. BRYANT D.H., BURNS M.W., LAZARUS L. — New type of allergic asthma due to IgG « reaginic » antibody. *Brit. med. J.*, 1973, 4, 589.
3. BRYANT D.H., BURNS M.W., LAZARUS L. — Identification of IgG antibody as a carrier of reaginic activity in asthmatic patients. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1975, 56, 417.
4. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T. — Human reaginic antibodies and immunoglobulin. *J. Allergy*, 1968, 42, 330.
5. MALLEY A., BAECHER L., PORTER G., GERDING R. — Competitive inhibition of reagin-mediated histamine release by a human IgG₂ myeloma protein. *Int. Arch. Allergy*, 1974, 47, 194.
6. MAY Ch., LYMAN M., ALBERTO R., CHENG J. — Procedures for immunochemical study of histamine release from leucocytes with small volume of blood. *J. Allergy*, 1970, 46, 12.
7. NELSON H.S., BRANCH L.B. — Incidence of IgG short-term sensitizing antibodies in an allergic population. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1977, 60, 266.
8. PARISH W.E. — Short-term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet*, 1970, 2, 591.
9. PARISH W.E. — A human heat-stable anaphylactic or anaphylactoid antibody which may participate in pulmonary disorders. In : AUSTEN K.F., LICHTENSTEIN L.M. — *Asthma : physiology, immuno-pharmacology and treatment* (chap. 5). New York, Academic Press, 1973.
10. PARISH W.E. — Some biological activities of IgG subclass antibodies after inoculation and in disease, p. 153. In : *Ninth European Congress of Allergology and Clinical Immunology*, 1974.
11. PAULI G., BESSOT J.-C., MEYER P.D., THIERRY R., OUDET P. — Intérêt du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic étiologique de l'asthme. *Poumon et Cœur*, 1976, 6, 273.
12. PAULI G., BESSOT J.-C., HIRTH C., THIERRY R. — The allergens responsible for house dust allergy studied by R.A.S.T. methods and histamine release from allergic human leucocytes. *Allergol. Immunopathol.*, 1977, 295, 326.
13. REID R.T. — Reaginic activity associated with immunoglobulins other than IgE. *J. Immunol.*, 1970, 104, 935.
14. STANWORTH D.R., HUMPHREY J.H., BENNICHI H., JOHANNSON S.G.O. — Specific inhibition of the Prausnitz-Kustner reaction by an atypical human myeloma protein. *Lancet*, 1967, 2, 330.
15. STANWORTH D.R., SMITH A.K. — Inhibition of reagin-mediated PCA reactions in baboons by the human IgG₄ sub-class. *Clin. Allergy*, 1973, 3, 37.
16. TERR A.I., BENTZ J.D. — Skin-sensitizing antibodies in serum sickness. Association by reaginic activity with γ_2 and γ_1 M globulines. *J. Allergy*, 1965, 36, 433.
17. THIERRY R., ARAUJO-FONTAINE A., PAULI G., WEILL D. — Les IgE sériques. Étude statistique de 2 000 dosages. *Path. Biol.*, 1973, 23, 671.
18. VERVOLET D., FUGITA Y., WYPYCH J.I. — The inhibitory effect of serum factors on measurement of IgE *Aspergillus* antibodies by R.A.S.T. *Clin. Allergy*, 1974, 4, 359.
19. VIJAY H.M., PERELMUTTER L. — Inhibition of reagin-mediated PCA reactions in monkeys and histamine release from human leukocytes by human IgG₄ subclass. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1977, 53, 78.