

RECHERCHE D'UN MODÈLE DE STANDARDISATION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Standardisation de l'immunothérapie utilisée dans le traitement des maladies allergiques

L. PERELMUTTER *

Le traitement immunologique du rhume des foins fut introduit en 1911 par NOON et FREEMAN sans que la nature immunologique de cette affection fut reconnue à cette époque. NOON [22] avait réalisé des tests de provocation oculaires avec des dilutions d'extraits de pollen et montré, qu'après une série d'inoculations, il était nécessaire d'utiliser des concentrations plus fortes d'extrait pour produire des réactions. FREEMANN [7] avait remarqué que les malades ainsi traités semblaient libérés de leurs symptômes pendant la période pollinique. Quand la nature immunologique de la maladie comme le rhume des foins fut reconnue, cette forme de traitement commença à être appelée désensibilisation ou hyposensibilisation. C'est plus récemment que le terme d'immunothérapie a été choisi comme plus approprié pour ce type de traitement. De nombreux modes d'immunothérapie des maladies allergiques de l'homme ont été décrits ; ils impliquent, généralement, une série d'injections d'extraits d'allergènes spécifiques responsables des symptômes allergiques du malade (choisis en fonction des tests cutanés et de l'histoire clinique) commençant par l'injection hebdomadaire ou bi-hebdomadaire de doses très faibles et suivie d'une augmentation progressive en fonction de la tolérance du malade. La concentration maximale utilisée a été généralement déterminée soit par l'apparition de réactions allergiques locales ou systémiques, soit par la satisfaction éprouvée par le malade dans la suppression des symptômes. De nombreuses études ont été poursuivies au sujet des différents modes d'immunothérapie et de leur efficacité ; les plus complètes ont été conduites autour des années 65 par NORMAN et ses collaborateurs, qui ont vérifié les effets d'une immunothérapie pré-saisonnière sur les scores symptomatologiques des groupes de patients suivis pendant plusieurs années. NORMAN [23] et ses collaborateurs ont étudié trois groupes de malades utilisant des extraits aqueux d'ambrosia, l'antigène E ou des placebo et ils ont trouvé une différence significative

en ce qui concerne les malades traités par l'extrait entier ou l'antigène E et ceux traités par placebo. Ces résultats ont apporté la preuve scientifique de l'efficacité de l'immunothérapie et également montré que les préparations d'extraits purifiés pouvaient être utilisées pour le traitement des allergies.

ROLE DES ANTICORPS BLOQUANTS DANS L'IMMUNOTHÉRAPIE

Que dire du mode d'action de l'immunothérapie ?

Les individus présentent des symptômes allergiques après exposition à un pollen particulier parce que leur organisme contient des IgE spécifiques des protéines allergéniques contenues dans ce pollen. Les sujets allergiques ont également de petites quantités d'anticorps bloquants (IgG) contre les mêmes allergènes [16, 31]. Une immunisation parentérale adéquate détermine une augmentation notable des anticorps IgG [16, 14, 17, 18]. Quelques sujets allergiques produisent également une augmentation transitoire des anticorps IgE suivie d'une diminution progressive jusqu'à un niveau plus bas que celui qui précédait l'immunisation. L'un des principes de l'immunothérapie est de considérer comme avantageux de modifier le rapport relatif d'anticorps spécifiques IgE-IgG en faveur de cette dernière classe. Puisque l'IgG peut fixer l'antigène avant qu'il déclenche la réponse biologique, on estime qu'il peut avoir des effets protecteurs. Quoiqu'il n'existe pas de contre-preuves évidentes de cet argument, les résultats connus actuellement ne permettent pas de confirmer expérimentalement cette théorie, en dépit des nombreux efforts tentés pour le faire.

Le développement d'anticorps bloquants à la suite de l'immunothérapie a été indiqué pour la première fois par COOKE [3] et ses collaborateurs. Ces anticorps furent détectés par leur capacité à neutraliser un allergène et, de ce fait, à empêcher celui-ci de réagir avec les anticorps sensibilisants de la peau

* Division of Immunology, Bureau of Medical Biochemistry, Health Protection Branch Tunney's Pasture, OTTAWA, Ontario-K1A0L2 (Canada).

PERELMUTTER L. — Standardisation de l'immunothérapie utilisée dans le traitement des maladies allergiques. *Rev. franç. Allergol.*, 1980, 20 (n° 4-5), 243-253.

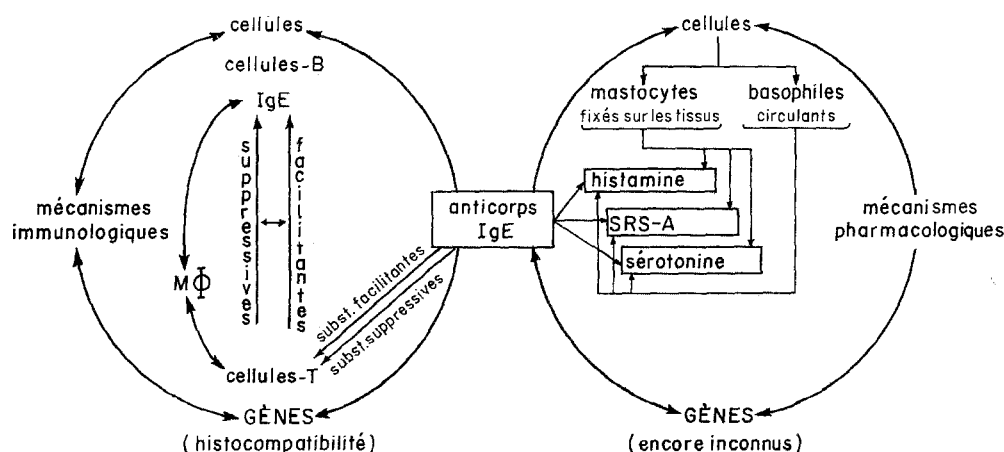


FIG. 1. — Deux aspects de la réponse allergique.

dans la réaction de P-K [17, 18]. Ils furent rapidement distingués des réagines par leur relative stabilité à la chaleur. Les tentatives initiales pour établir une corrélation entre l'amélioration clinique et le titre en anticorps bloquants ne furent pas plus couronnées de succès que lors des nombreuses tentatives ultérieures [18, 32]. L'emploi de la technique *in vitro* pour mesurer les anticorps bloquants et établir une corrélation avec les symptômes cliniques fut également peu fructueux [15]. Plusieurs principes généraux découlent de ces études *in vitro*. L'immunothérapie à petites doses produit seulement une augmentation modérée du niveau des anticorps bloquants et ne détermine qu'un effet clinique faible ou nul. Chez les adultes, l'administration d'une dose plus forte d'antigènes produit une amélioration des symptômes certaine, même si elle est limitée. Il existe une relation vraisemblable, mais non définie, entre le degré d'amélioration et le taux d'IgG de ces patients. Chez les enfants, à des doses encore plus fortes d'antigènes, le degré d'amélioration clinique est encore plus évident et il est associé à des changements de la sensibilité et de la réactivité cellulaire. Les niveaux d'IgE peuvent très bien être diminués par l'immunothérapie, mais si tel est le cas, cette réduction est tardive et modérée, sans que cette relation avec la symptomatologie ait été, à ce jour, bien établie.

Au cours des dix dernières années, les progrès de l'immunologie cellulaire ont permis de concentrer de gros programmes de recherche à la compréhension des mécanismes fondamentaux qui contrôlent la synthèse des IgE. Plusieurs chercheurs travaillant sur des modèles animaux ont pu établir une relation entre les changements des lymphocytes B et T et la production ou la suppression des IgE. La figure 1 présente deux aspects de la réponse allergique, le côté droit de l'image montre la rela-

tion existant entre la sensibilisation des IgE et les cellules effectrices que sont les mastocytes et les basophiles, ainsi que les mécanismes pharmacologiques impliqués par la maladie allergique ; le côté gauche se rapporte au mécanisme de contrôle de la production d'IgE. On peut voir que les cellules B sont responsables de la production des IgE et que les cellules T contrôlent cette production. Les cellules T peuvent, en outre, être divisées en deux sous-populations correspondant à des fonctions facilitantes et suppressives. Les cellules T peuvent libérer des lymphokines (substance facilitante ou suppressive) qui réagissent, selon certaines modalités, avec les cellules B pour produire ou supprimer la production d'IgE.

Ainsi qu'il est mentionné ci-dessus, le mode d'action de l'immunothérapie semble provenir non seulement des anticorps bloquants, mais également de plusieurs autres mécanismes.

Au cours des dernières années, les mécanismes de l'immunothérapie ont été étudiés au niveau de l'immunité cellulaire. Outre le rôle des anticorps bloquants, trois théories supplémentaires, au moins, ont été proposées, à savoir :

- suppression des cellules T : absence, chez les patients allergiques, de cellules T possédant des propriétés suppressives de la production d'IgE ;

- tolérance des cellules B : capacité des antigènes à se combiner directement avec des IgE sur les lymphocytes B déterminant un blocage de la production d'IgE spécifiques ;

- action en retour des IgG : capacité des IgG à produire un blocage de la production d'IgE par les cellules B.

Le rôle de chacun des mécanismes évoqués ci-dessus dans l'immunothérapie n'est pas clair actuelle-

ment. Cependant, ce sujet sera discuté ultérieurement lorsque seront évoqués les allergènes modifiés.

STANDARDISATION DE L'IMMUNOTHÉRAPIE

Dans une approche plus rationnelle pour comprendre les mécanismes de l'immunothérapie, différents chercheurs [2, 36] ont mis au point des méthodes de mesures de la biosynthèse des IgE.

BUCKLEY et BECKER [2] ont utilisé une modification de la méthode de WALDMANN [37]. Ils ont cultivé des cellules mononucléaires purifiées (2×10^6) dans du RPMI (contenant 10 p. cent de FCS, 2 mM de L glutamine, 5 000 µg de streptomycine et 2,5 mM de tampon hepes pour 100 ml) à 37 °C sous 5 p. cent de CO₂ et ils ont mesuré le taux d'immunoglobulines avec la technique sensible de radio-immunologie à double anticorps [10]. Avec des cellules de sujets non atopiques et une stimulation au PWM, ils ont mis en évidence une production maximum d'IgE au 7^e jour. En complément, ils ont montré que les cellules des sujets allergiques ne nécessitaient pas de stimulation par le PWM, en ce sens que les cellules produisaient spontanément des IgE.

Plus récemment, TJIO [36] et ses collaborateurs, en développant un RAST amélioré ont pu mesurer la production d'IgE contre les antigènes d'ambrosia et de graminées dans le surnageant de culture cellulaire de sujets allergiques. L'année dernière, différents autres laboratoires ont commencé à utiliser la technique des cultures cellulaires pour étudier la biosynthèse des IgE [4, 38]. En complément de cette méthode, l'essai en plaque d'hémolyse en retour (EPHR) [9] est actuellement utilisé en collaboration entre le Dr J. HEBERT (Université de Laval) et notre laboratoire pour mesurer l'efficacité des lymphocytes à produire des IgE. Le EPHR a déjà été utilisé pour détecter la synthèse des IgG, IgA et IgM. Un schéma du EPHR est montré sur la figure 2. Cette méthode in vitro présente un grand intérêt pour la compréhension des mécanismes de l'immunothérapie. Actuellement, elle est encore au stade de développement avant de pouvoir être utilisée pour suivre le processus cellulaire immunologique, qui se produit au cours de l'immunothérapie.

ÉTUDE HUMAINE IN VITRO IMPLIQUANT LA SUPPRESSION DES IgE

Récemment, STRANNEGARD et STRANNEGARD [35] ont décrit l'influence du nombre de lymphocytes T et leur fonction dans l'allergie humaine à IgE. Ils ont apporté la preuve qu'il existe dans la maladie atopique une dépression de l'immunité cellulaire et ils ont résumé leurs travaux concernant une hyperproduction d'IgE et un immunodéficit, en concluant que la synthèse des IgE était placée sous de fortes influences des lymphocytes T. Ils ont étudié très intensivement le rôle du lymphocyte T dans la maladie atopique. Les figures 3 et 4 montrent la dimi-

REVERSE HEMOLYTIC PLAQUE ASSAY

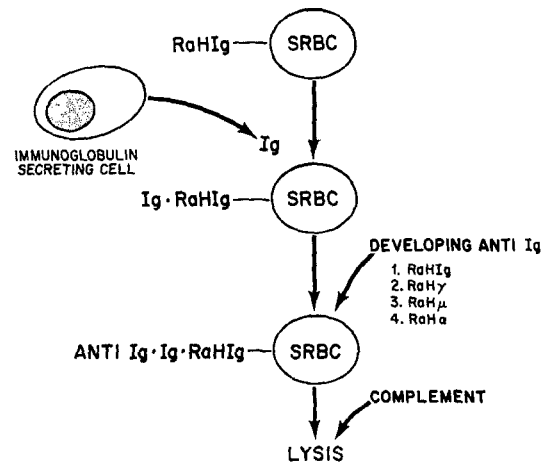


FIG. 2. — Essai en plaque d'hémolyse en retour (EPHR). SRBC (Sheep Red Blood Cell) : hématie de mouton. RaHIg (Rabbit anti Human Ig) : Ig de lapin anti-humaine. Immunoglobulin secreting cell : cellule productrice d'Ig.

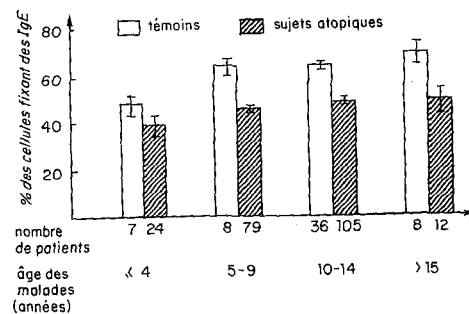


FIG. 3. — Comparaison entre le nombre de lymphocytes T chez l'individu atopique et non atopique d'âges différents.

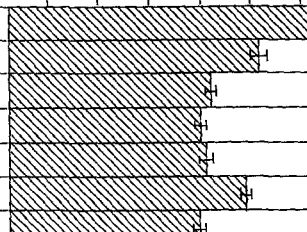
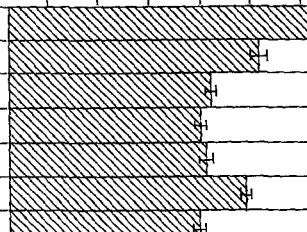
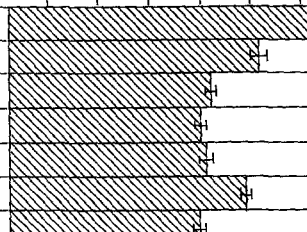
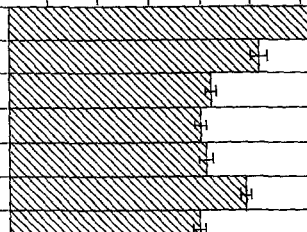
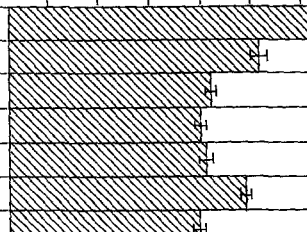
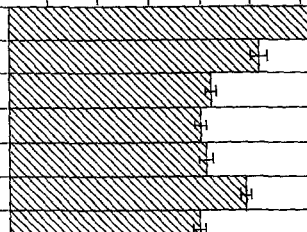
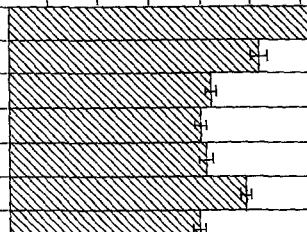
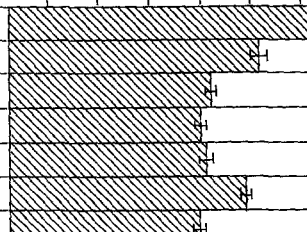
maladie atopique	% de cellules fixant des IgE						
	10	20	30	40	50	60	
aucune							(59)
rhinoconjonctivite							(51)
asthme mais pas d'eczéma							(56)
eczéma mais pas d'asthme							(50)
eczéma + asthme							(63)
eczéma léger							(37)
eczéma moyen							(57)
eczéma sévère							(19)

FIG. 4. — Comparaison entre le nombre de lymphocytes T chez des enfants atopiques et témoins.

nution du nombre de lymphocytes T chez l'enfant, comparativement à des groupes similaires de contrôle et la relation entre cette diminution et le type d'état allergique, c'est-à-dire légère pour les rhino-conjonctivites et marquée chez les patients présentant un

TABLEAU I
STIMULATION LYMPHOCYTAIRE CHEZ LES ENFANTS ATOPIQUES

TYPES DE SUJETS	NOMBRE DE SUJETS	PHA	STIMULATION LYMPHOCYTAIRE AVEC Con A	PWM
Témoins	54	137,76 ± 17,47	76,61 ± 10,43	16,04 ± 1,98
Rhinoconjonctivite seule	41	115,91 ± 22,70	73,11 ± 12,43	13,22 ± 2,17
Asthme seul	53	62,15 ± 9,34	51,93 ± 7,09	16,28 ± 3,17
Eczéma seul	42	78,92 ± 13,12	66,76 ± 10,26	15,04 ± 2,09
Eczéma + asthme	49	67,70 ± 10,10	60,51 ± 6,61	17,31 ± 2,98

Les chiffres expriment les indices moyens de stimulation calculés en fonction du rapport d'incorporation de la thymidine dans les cultures stimulées par un mitogène/cultures restimulées.

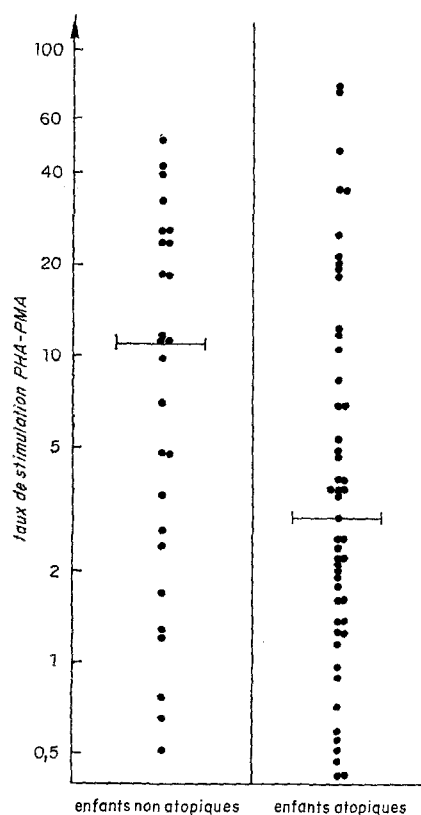


FIG. 5. — Rapport entre la réponse lymphocytaire à PHA et PMA chez des enfants atopiques et non atopiques. Les traits horizontaux indiquent les valeurs moyennes.

eczéma sévère. En s'appuyant sur des expériences mettant en œuvre la stimulation lymphocytaire, à l'aide de différents mitogènes (tableau I, figure 5) ces auteurs ont conclu que le déficit en cellules T des atopiques n'était pas également distribué dans toutes les sous-classes de cellules T. Il fut trouvé, par des expériences comparant la réponse lymphocytaire au Phortal Myristate Acetate, que ce PMA semblait activer préférentiellement des lymphocytes T distincts de ceux répondant à la PHA et ces résultats suggèrent un changement dans l'équilibre entre

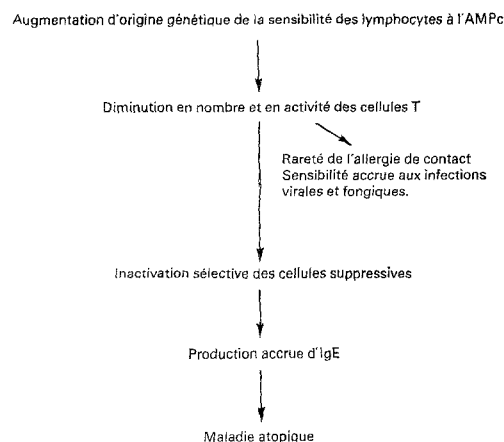


FIG. 6. — Schéma hypothétique de la pathogénie de l'atopie.

deux sous-classes de cellules T. La sous-classe de cellules T sensible au PMA consiste en cellules sensibles à la cortisone et présentant une forte avidité pour les érythrocytes de moutons, et elle a été considérée comme correspondant à la population de cellules T facilitantes. La PHA, d'un autre côté, semble posséder la capacité de stimuler à la fois les cellules T facilitantes et suppressives ; ainsi donc un faible rapport des réponses PHA/PMA peut indiquer une déficience relative des cellules T suppressives, chez les individus atopiques.

Par ailleurs, STRANNEGARD et STRANNEGARD [35] ont étudié les effets du dibutyryl-cAMP sur la réponse à la PMA de cultures cellulaires provenant de sujets atopiques et non atopiques et ils ont conclu que les lymphocytes T se caractérisent, dans l'atopie, par leur sensibilité anormale à l'AMP cyclique, et que ce trait des populations des lymphocytes T est transmis génétiquement.

La figure 6 résume, sous forme schématique, l'hypothèse de la pathogénie de l'atopie qui fut proposée par STRANNEGARD et STRANNEGARD. Les auteurs ont conclu que la régulation déficiente des cellules T affecterait la synthèse des IgE puisque cette syn-

TABLEAU II
BIOSYNTHESE DES IgE IN VITRO, RÉSULTAT DES CO-CULTURES DE MONONUCLÉAIRES
[TÉMOINS NORMAUX ET DE CELLULES DE PATIENTS A TAUX ÉLEVÉ D'IgE SÉRIQUES]

	IgE (pg)				INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DES IgE	
	CULTURES SÉPARÉES		CO-CULTURES		SANS STIMULATION	AVEC STIMULATION PAR LE PWH
	MALADES	TÉMOINS	RÉSULTAT THÉORIQUE	RÉSULTAT RÉEL		
1. Non stimulé	3 135	< 100	3 135	< 100	100	
Stimulé par PWM	2 210	1 045	3 255	< 100		100
2. Non stimulé	945	< 100	945	< 100	100	
Stimulé par PWM	1 145	< 100	1 145	< 100		96,5
3. Non stimulé	1 175	< 100	1 175	< 100	100	
Stimulé par PWM	600	800	1 400	220		84,3
4. Non stimulé	750	< 100	750	< 100	100	
Stimulé par PWM	1 500	800	2 300	< 100		100
5. Non stimulé	1 800	700	2 500	< 100	100	
Stimulé par PWM	1 235	1 910	3 145	< 100		100
6. Non stimulé	1 050	513	1 563	650	58,4	
Stimulé par PWM	675	380	1 055	320		63,9
7. Non stimulé	2 665	< 100	2 665	1 320	50,5	
Stimulé par PWM	1 575	215	1 790	1 050		41,4
Pourcentage moyen d'inhibition $\pm$ DS					86,99 $\pm$ 22,34	83,73 $\pm$ 22,89

thèse apparaît dépendre davantage de la régulation des cellules T qu'elle ne l'est pour les autres immunoglobulines. Le résultat final de la déficience lymphocytaire serait donc une production excessive des IgE et l'apparition de la maladie atopique. Il est également possible qu'un cercle vicieux s'établisse, car les manifestations allergiques s'accompagnent d'une libération d'histamine et donc de production d'AMP cyclique.

La preuve indirecte de la présence de cellules suppressives qui réduisent la production d'IgE découle des études en co-culture de BUCKLEY et BECKER [2]. Ces auteurs avaient découvert, dans des expériences préliminaires, que quand les cellules mononucléaires de sujets atopiques étaient mélangées avec celles de sujets normaux, il apparaissait une diminution significative de la production d'IgE dans les cultures (tableau II). L'étude du surnageant des mêmes co-cultures pour les IgM et les IgG avait montré seulement un effet suppresseur réduit de la synthèse de ces immunoglobulines. Dans des expériences complémentaires, FISER et BUCKLEY [6] ont étudié les sous-populations de lymphocytes et l'interaction cellulaire en réalisant des co-cultures avec des populations séparées de lymphocytes B et T, qui leur ont permis de conclure que l'augmentation de la synthèse des IgE chez les sujets atopiques était due, en partie, à une déficience de cellules T suppressives, mais pouvait également être

due à des différences intrinsèques des cellules B des malades.

Par ailleurs, HSIEH [11] a étudié 47 enfants asthmatiques et 8 adultes non allergiques par cette technique de co-culture, et il a découvert que la co-culture de lymphocytes d'adultes normaux et de sujets allergiques produisait souvent une déviation avec à la fois renforcement et inhibition des valeurs attendues, c'est-à-dire qu'aucun effet consistant de déficience en cellules T suppressives ne pouvait être démontré chez les patients asthmatiques. Ainsi, quoique les premiers résultats des expériences de co-cultures semblent suggérer l'apparition de cellules T qui suppriment la réponse IgE, il apparaît que le mélange de cellules provenant de deux populations allogéniques et les méthodes de radio-immunologie complémentaires devront être poursuivis pour définir le rôle exact des cellules T suppressives dans le contrôle de la synthèse des IgE.

ROLE DES MARQUEURS DE CELLULES T DANS LA SYNTHÈSE DES IgE

Les marqueurs fonctionnels de cellules T peuvent devenir très utiles pour suivre le processus immunologique de l'immunothérapie. Avant de considérer le rôle des cellules T au cours de l'immunothérapie, il est important de définir ces cellules. Les lympho-

TABLEAU III
TAUX MOYENS D'IgE (U/ml) DE SUJETS ATOPIQUES
EN PHASE AIGÜE ET EN CONVALESCENCE

SUJETS	PHASE AIGÜE	CONVALESCENCE
1	943	735
2	3,570	2,850
3	568	680
4	339	332
5	1,282	1,219
6	775	590
7	813	452
8	1,389	794
9	243	345
10	333	231
11	490	485
12	261	204
13	578	268
891 ± 178		706 ± 141

TABLEAU IV
SOUS-POPULATIONS DE CELLULES T DE NON ATOPIQUES
ET D'ATOPIQUES

	n	IgE U/ml	T _γ (p. cent)	T _μ (p. cent)	T _μ /T _γ
Non atopiques	32	32	13	40	3,10
Atopiques	16	354	13	55	4,20
Atopique I	9	64	14	47	3,30
Atopique II	7	838	10	66	6,60

tion plus grande entre les sujets atopiques et non atopiques, par le fait qu'ils affectaient la production de cellules T_γ des non-atopiques au cours de la phase aiguë des infections virales, comme on peut le voir sur le tableau V. Un manque de production de T_γ a été noté pour les groupes de malades atopiques (tableaux VI et VII). Ainsi les résultats de ces études suggèrent que les marqueurs cellulaires distinguant la population de lymphocytes T_γ des autres cellules T peuvent être utilisés pour suivre la suppression des IgE. Une conclusion semblable découle d'une récente étude de Onc [25] et ses collaborateurs qui ont étudié les réponses in vitro à l'antigène E des lymphocytes de sujets sensibles et non sensibles aux ambrosia.

Actuellement, notre laboratoire va réaliser des études fonctionnelles rattachant la synthèse des IgE et les récepteurs à l'histamine des sous-populations de cellules T puisqu'il a été trouvé que les cellules T pouvaient être sous-divisées en fonction de leur capacité à fixer ou non l'histamine.

IDENTIFICATION DES CELLULES B DANS LA PRODUCTION D'IgE

A ce jour, peu de travaux ont été consacrés à l'identification des cellules B responsables de la production d'IgE. SPIEGELBERG [34] et ses collaborateurs ont examiné les lymphocytes des malades atopiques possédant des récepteurs Fc pour les IgE. Ces auteurs ont conclu que seuls les malades atopiques ayant des taux d'IgE élevés présentaient une

TABLEAU V
TAUX D'IgE ET CONCENTRATION DES LYMPHOCYTES T_γ CHEZ LES NON ATOPIQUES
AU COURS D'INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES

PATIENTS		AVANT INFECTION	APRÈS L'INFECTION		
			5	12	60
RG	IgE (U/ml)	13 ± 3	35 ± 5	14 ± 3	10 ± 2
	T _γ (%)	10 ± 2	17 ± 3	12 ± 2	10 ± 2
JF	IgE (U/ml)	22 ± 4	48 ± 6	25 ± 4	30 ± 4
	T _γ (%)	8 ± 1	10 ± 2	16 ± 3	11 ± 2
AP	IgE (U/ml)	17 ± 3	40 ± 6	30 ± 4	20 ± 3
	T _γ (%)	10 ± 2	11 ± 2	22 ± 4	13 ± 3
JM	IgE (U/ml)	77 ± 9	60 ± 8	8 ± 2	82 ± 9
	T _γ (%)	3 ± 1	19 ± 3	15 ± 3	8 ± 1
RH	IgE (U/ml)	21 ± 4	10 ± 2	11 ± 2	7 ± 1
	T _γ (%)	18 ± 3	24 ± 4	20 ± 3	18 ± 3
MR	IgE (U/ml)	61 ± 8	27 ± 4	22 ± 3	38 ± 5
	T _γ (%)	14 ± 3	26 ± 4	12 ± 2	8 ± 1
NS	IgE (U/ml)	102 ± 13	61 ± 8	48 ± 6	68 ± 8
	T _γ (%)	12 ± 2	21 ± 3	14 ± 3	11 ± 2
AD	IgE (U/ml)	65 ± 8	93 ± 11	40 ± 6	48 ± 6
	T _γ (%)	9 ± 1	20 ± 3	18 ± 3	12 ± 3

TABLEAU VI
TAUX D'IgE ET CONCENTRATION DES LYMPHOCYTES T_Y CHEZ LES ATOPIQUES
AU COURS D'INFECTIONS VIRALES RESPIRATOIRES

PATIENTS		AVANT L'INFECTION	APRÈS L'INFECTION : JOURS		
			5	12	60
DB	IgE (U/ml)	1 053 ± 280	900 ± 255	920 ± 260	870 ± 250
	T _Y (%)	8 ± 1	10 ± 2	7 ± 1	8 ± 1
DP	IgE (U/ml)	556 ± 150	610 ± 165	630 ± 170	635 ± 180
	T _Y (%)	10 ± 2	11 ± 2	11 ± 2	9 ± 2
CR	IgE (U/ml)	373 ± 90	392 ± 103	355 ± 95	380 ± 100
	T _Y (%)	14 ± 3	11 ± 2	11 ± 2	11 ± 2
SD	IgE (U/ml)	1 064 ± 290	1 029 ± 275	1 120 ± 305	1 042 ± 288
	T _Y (%)	7 ± 1	5 ± 1	4 ± 1	6 ± 1
LF	IgE (U/ml)	68 ± 8	85 ± 10	80 ± 10	74 ± 9
	T _Y (%)	14 ± 3	12 ± 2	12 ± 2	11 ± 2

TABLEAU VII
TAUX D'IgG, D'IgM ET D'IgA CHEZ LES ATOPIQUES ET LES NON ATOPIQUES
AU COURS DES INFECTIONS VIRALES

	TAUX D'Ig	AVANT L'INFECTION	APRÈS L'INFECTION : JOURS		
			5	12	60
Non atopiques	IgG (mg/100 ml)	1 250 ± 250	1 320 ± 160	1 240 ± 150	1 280 ± 155
Atopiques		1 340 ± 165	1 280 ± 155	1 320 ± 16	1 300 ± 157
Non atopiques	IgA (mg/100 ml)	145 ± 25	140 ± 25	142 ± 25	151 ± 26
Atopiques		152 ± 26	147 ± 25	145 ± 25	140 ± 25
Non atopiques	IgM (mg/100 ml)	210 ± 30	205 ± 30	195 ± 28	203 ± 30
Atopiques		200 ± 30	218 ± 30	205 ± 30	208 ± 30

TABLEAU VIII

PATIENTS	IMMUNOFLUORESCENCE DE MEMBRANES*			ROSETTES*			
	M	D	E	HEAC	HEA	E	En
RB	5,6	7,3	0	15	2	51	68
AY	13,3	14,3	1,6	15	3	50	58
CC	—	—	—	24	4	54	71
TF	—	—	—	16	4	57	75
AT	3	7,6	0,3	5	2	—	63
LH	8	8	1,5	25	3	48	75
JB	9	13	0,5	15	2	51	63
SE	7,1	7	0	11	14	53	64
Valeurs normales	7,6 ± 3,0	4,5 ± 3,6	0,45 ± 0,66	15,1 ± 5,9	6,2 ± 3,7	55,4 ± 9,0	75,9 ± 5,4

* exprimées en pourcentage

augmentation marquée des récepteurs Fc à IgE de leurs lymphocytes, et que les stéroïdes semblaient permettre une diminution de ces récepteurs sur les cellules B. Des études, réalisées en utilisant un modèle animal, ont suggéré que les cellules B responsables de la production des IgE auraient des immunoglobulines IgM, IgD et IgE membranaires. Au cours de quelques études préliminaires, BUCKLEY et BECKER [2] ont étudié les récepteurs membranaires de huit malades (tableau VIII) et ils n'ont trouvé aucune différence entre les récepteurs M, D ou E de ces malades et de sujets normaux. Le résultat de ces essais n'exclut pas la possibilité que les cellules B responsables de la production d'IgE possèdent des récepteurs M, D ou E. Des travaux sont actuellement mis en route dans notre laboratoire pour étudier plus précisément la sous-population de cellules B productrices d'IgE.

FACTEURS GÉNÉTIQUES IMPLIQUÉS DANS LE CONTRÔLE DE LA SYNTHÈSE DES IgE

Ainsi que décrit ci-dessus, les cellules B sont responsables de la production d'IgE et les cellules T contrôlent la synthèse de ces immunoglobulines. Des questions se posent immédiatement :

— est-ce que les cellules B, avec des antigènes particuliers, ont la capacité de surproduire des IgE comparativement à d'autres cellules ne possédant pas ces antigènes ?

Pour répondre à cette dernière question, les résultats préliminaires de RACHILEFSKY [30] et ses collaborateurs tendent à montrer une corrélation forte entre les malades qui présentent un asthme extrinsèque et certains antigènes des lymphocytes B. En complément, MARSH [19] et ses collaborateurs ont indiqué que HLA-B8 était généralement associé à une réponse accrue. Ces études indiquent que la surproduction d'IgE peut être acquise héréditairement par le fait de génération de cellules B qui transportent le marqueur de l'hyperproduction d'IgE et possèdent un antigène cellulaire B particulier.

— Y aurait-il des restrictions génétiques sur les lymphocytes qui peuvent supprimer cette hyperproduction d'IgE ?

Notre laboratoire commence une telle étude en utilisant un protocole de co-culture de lymphocytes de sujets allergiques et normaux provenant de différentes populations allogènes.

Ces questions peuvent devenir fondamentales lorsque l'on considère le sujet qui suit le traitement d'immunothérapie.

ALLERGÈNES MODIFIÉS

Ainsi que cela a déjà été mentionné, plusieurs mécanismes peuvent être impliqués dans la chute de synthèse des IgE au cours de l'immunothérapie.

Par ailleurs, différentes techniques ont été utilisées pour rendre les injections d'allergènes plus efficaces. Les adjuvants furent utilisés au cours des années 1950 et 1960 mais on douta ensuite de leur intérêt [24, 33]. Par ailleurs, la FDA américaine a refusé la vente d'un grand nombre d'adjuvants, ce qui a limité leur emploi. Les extraits adsorbés sur alun sont encore utilisés avec un succès limité. En 1959, FUCHS et STRAUSS [8] ont utilisé la méthode d'extraction par l'eau pyridinée de pollens non dégraissés. Les avantages de ce procédé sur l'extraction aqueuse semblent être de déclencher un taux très bas de réactions secondaires et de demander un petit nombre d'injections. Cependant, des études contrôlées d'efficacité n'ont pas été conduites. Au début des années 1970, MARSH [20] et ses collègues réalisaient quelques études avec des allergènes de graminées purifiées. Ces expérimentateurs ont traité des antigènes du groupe 1 de l'ivraie avec du formol et montré que cet allergène modifié chimiquement était capable de conserver son antigénicité quoique son allergénicité ait été considérablement réduite. Depuis cette période, d'autres allergènes modifiés ont été produits [12]. Le tableau IX indique le type d'allergènes modifiés qui a été étudié à ce jour, ainsi que son possible mode d'action. L'induction d'une tolérance immunologique spécifique peut être obtenue par l'emploi de conjugués d'un allergène couplé à l'acide glutamique D lysine [12]. SEHON [13] et ses collaborateurs ont proposé des préparations d'allergènes au polyéthylène glycol et ont apporté la preuve qu'elles supprimaient la réponse IgE chez la souris et plus récemment chez le chien. Ces auteurs ont suggéré que cette suppression était due à la stimulation des cellules T suppressives qui faisaient chuter la réponse IgE. PATTERSON [26] et ses collaborateurs ont polymérisé des préparations d'ambrosia en utilisant le glutaraldéhyde et ils ont montré que le produit obtenu était moins allergénique et plus antigénique que le produit initial. En plus du travail sur les alléroïdes, très peu d'essais cliniques ont

TABLEAU IX
ALLERGÈNES MODIFIÉS

	MODE D'ACTION			
	Ac. Bl.	T-suppl.	Tol. cell. B	FEEDBACK par IgG
Allergoïde	+	?	?	probable
DG - L ₁	?	?	+	?
PEG	?	+	+	?
Polymérisés (glutaraldéhyde)	+	?	?	?

Abréviations utilisées : Ac. Bl. = anticorps bloquants ; T-suppl. = T-suppresseurs ; Tol. cell. B = tolérance des cellules B ; DG - L₁ = ac. glutamique D-lysine ; PEG = polyéthylène glycol.

TABLÉAU X
SITES RÉCEPTEURS SUR LES ALLERGÈNES

-
- | | |
|---|--|
| 1) Site allergénique | → Ac. IgE |
| 2) Site antigénique | → Ac. BI. IgG |
| 3) Site mitogène (site stimulateur des lymphocytes) | |
| a) | peut inhiber la cellule T-suppressive |
| b) | peut modifier le rapport des cellules T-favorisantes et T-suppressives |
| c) | peut inhiber la production des cellules B |
-

été conduits sur les autres allergènes modifiés. On peut espérer que le développement des méthodes in vitro d'études de la synthèse des IgE, décrite ci-dessus, pourront être utilisées pour étudier l'efficacité ou l'absence de toxicité de ces produits chimiquement modifiés. Les études des allergènes modifiés amènent à réfléchir aux sites de la molécule d'allergènes qui stimulent les facteurs cellulaires et humoraux de l'immunothérapie. Le tableau X décrit le site allergénique, qui produit des anticorps bloquants, et le site mitogène, qui est actuellement inconnu et serait impliqué dans l'activation des lymphocytes B et T d'une manière telle qu'elle produit ou supprime la fabrication des IgE.

Quel est l'avenir de la standardisation de l'immunothérapie ?

On peut espérer que les méthodes in vitro (cultures cellulaires ou EPHR) peuvent être standardisées pour mesurer la synthèse des IgE et que les marqueurs cellulaires et les études fonctionnelles conduiront à l'identification des cellules B, impliquées dans la sécrétion d'IgE. Le typage des lymphocytes B du sujet donnera quelques indications sur les restrictions génétiques relatives à la synthèse des IgE. Les cellules T dépendantes ou indépendantes qui transportent les activités suppressives ou facilitantes de la synthèse des IgE seront identifiées. Toutes les études décrites ci-dessus conduiront, espérons-le, au développement du profil lymphocytaire tel qu'il permette de prescrire un traitement approprié au sujet allergique. En outre, les profils lymphocytaires pourront rendre service dans :

- la fixation d'une meilleure posologie pour le traitement aqueux,
- l'utilisation de l'allergène modifié approprié,
- l'utilisation d'un traitement non spécifique pour faire chuter la synthèse des IgE (facteur T suppresseur),
- l'approche pharmacologique.

RÉFÉRENCES

1. BAHNA S. L., HORIVITZ C. A., HEINER D. C. — IgE in cytomegalovirus mononucleosis. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1978, 61, 177.
2. BUCKLEY R. H., BECKER W. G. — Abnormalities in the regulation of human IgE synthesis. *Immunol. Rev.*, 1978, 41, 288.
3. COOKE R. A., BARNARD J. H., HEBALD S., STULL A. — Serological evidence of immunity with co-existing sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J. exp. Med.*, 1935, 62, 733.
4. FERIKOWA C. T., ALTMAN L. C., PIERSON W. E., SHAPIRO G. G., BIERMAN C. W. — Suppression of in vitro IgE biosynthesis. In : *35th Annual meeting of American Academy of Allergy*, New Orleans, 1979.
5. FERRANINI M., MORRETTA L., MINGANI M. C., TONDA P., PERNIS B. — Human T cell receptor for IgM specificity for the pentameric Fc fragment. *Eur. J. Immunol.*, 1976, 6, 520.
6. FISER P. M., BUCKLEY R. H. — Human IgE biosynthesis in vitro : Studies of lymphocyte subpopulations and cell-cell interactions. In : *35th Annual meeting of American Academy of Allergy*, New Orleans, 1979.
7. FREEMAN J. — Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet*, 1911, 2, 814.
8. FUCHS A. M., STRAUSS M. B. — The clinical evaluation and the preparations and standardization of suspensions of a new water resolvable whole ragweed pollen complex. *J. Allergy*, 1959, 30, 66.
9. GINSBURG W. W., FINKELMAN F. D., LIPSKY P. E. — Circulating and mitogen-induced immunoglobulin secreting cells in human peripheral blood : Evaluation by a modified reverse hemolytic plaque assay. *J. Immunol.*, 1978, 120, 33.
10. GLEICH G. J., AVERBECK A. K., SWEDLUND H. A. — Measurement of IgE in normal and allergic serum by radioimmunoassay. *J. Lab. clin. Med.*, 1971, 77, 690.
11. HSIEH K. H. — In vitro IgE biosynthesis in asthmatic children. *Ann. Allergy*, 1979, 42, 187.
12. KATZ D. H., HOMOAKA T., BENACERRAF. — Introduction of immunological tolerance in bone marrow derived lymphocytes of the IgE antibody class. *Proc. Soc. natl. Acad. Sci.*, 1973, 70, 2776.
13. LEE W. Y., SEHON A. H. — Suppression of reagenic antibodies with modified allergens. I. Reduction in allergenicity of protein allergens by conjugation to polyethylene glycol. *Int. Arch. Allergy appl. Immunol.*, 1978, 56, 159.
14. LICHTENSTEIN L. M., HALTZMAN A., BURNETT L. S. — A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and immunoglobulin characteristics of human blocking antibody. *J. Immunol.*, 1968, 101, 317.
15. LICHTENSTEIN L. M., NORMAN P. S., WINKENWERDER W. L. — Clinical and in vitro studies on the role of immunotherapy in ragweed hay fever. *Am. J. Med.*, 1968, 44, 514.
16. LICHTENSTEIN L. M., NORMAN P. S., WINKERWERDER W. L., OSLER A. G. — In vitro studies of human ragweed allergy : changes in cellular and humoral activity associated with specific desensitization. *J. clin. Invest.*, 1966, 45, 1126.

17. LOVELESS M. H. — Immunological studies in pollinosis : I. The presence of two antibodies related to the same pollen-antigen in the serum of treated hay fever patients. *J. Immunol.*, 1940, 38, 25.
18. LOVELESS M. H. — Immunological studies in pollinosis : IV. The relationship between thermostable antibody in the circulation and clinical immunity. *J. Immunol.*, 1943, 47, 165.
19. MARCH D. G. — Genetics of human immune response to allergens. Presented as part of the post-graduate course of the 35th Annual meeting of the American Academy of Allergy, New Orleans, 1979.
20. MARSH D. G., LICHTENSTEIN I. M., CAMPBELL D. H. — Conversion of Group I rye pollen allergen to « allergoid » by mild formaline treatment. *Immunology*, 1970, 18, 705.
21. MORETTA L., WEBB S. R., GROSSI C. E., LYDYARD P. M., COOPER M. D. — Functional analysis of two human T cell sub-populations. Help and suppression of B cell responses by T cell bearing receptors for IgM (TM) or IgG (TG). *J. exp. Med.*, 1977, 146, 184.
22. NOON L. — Prophylactic inoculation for hay fever. *Lancet*, 1911, 1, 1572.
23. NORMAN P. S., WINKENWERDER W. L., LICHTENSTEIN I. M. — Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E : Comparisons with whole pollen extract and placebos. *J. Allergy*, 1968, 42, 93.
24. NORMAN P. S., WINKENWERDER W. L., D'LUGOFF B. C. — Controlled evaluations of respiratory therapy in ragweed hay fever. *J. Allergy*, 1967, 39, 82.
25. ONG K. S., GRIECO M. H., GOEL Z. — Responses in vitro to antigen E by T lymphocytes of subjects sensitive and non-sensitive to ragweed. In : 35th Annual meeting of American Academy of Allergy, New Orleans, 1979.
26. PATTERSON R., SUSZKO I. M., ZEISS C. R., POUZANSKY J. J., BACOL E. — Comparison of immune reactivity to polyvalent monomeric and polymeric ragweed antigens. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1978, 61, 28.
27. PERELMUTTER L., PHIPPS P., POTVIN L. — Viral infections and IgE levels. *Ann. Allergy*, 1978, 41, 158.
28. PERELMUTTER L., POTVIN L., PHIPPS P. — IgE response during viral infections. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1979, 64, 27.
29. PERELMUTTER L., POTVIN L. — T-lymphocyte responses of atopics and non-atopics during viral respiratory infections (en préparation).
30. RACHELEFSKY G. S., TERASAKI P. I., KATZ R. M., SEIGEL S. C. — B lymphocyte and histocompatibility antigens in extrinsic asthma. In : American Congress of Allergy and Immunology meeting in New York City, New York, 1977.
31. SALVAGGIO J. E., CAVANAGH J. J. A., LARVELL F. C., LESKOVITZ S. — A comparison of the immunologic responses of normal and atopic individuals to intranasally administered antigen. *J. Allergy*, 1964, 35, 62.
32. SHERMAN W. B. — Reagenic and blocking antibodies. *J. Allergy*, 1957, 28, 62.
33. SHERMAN W. B., BROWN E. B., KAROL R. S., MYERS P. H., KESSLER W. R., CHAPIN H. B., GOODMAN A. A., BERNARD J. H., POPORITZ C. J. — Repository emulsion treatment of ragweed pollinosis. *J. Allergy*, 1962, 33, 473.
34. SPRIGELBERG H. L., O'CONNOR R., SIMON R. A., MATHISON D. A. — Lymphocytes with Fc receptors for IgE in patients with atopic disorders. In : 35th Annual meeting of American Academy of Allergy, New Orleans, 1979.
35. STANNEGARD O., STANNEGARD C. L. — T-lymphocyte numbers and functions in human IgE-mediated allergy. *Immunol. Rev.*, 1978, 41, 149.
36. TJIO A. H., HULL W. M., GLEICH G. J. — Production of human immunoglobulin E antibody in vitro. *J. Immunol.*, 1979, 122, 2131.
37. WALDMANN T. A., DUNN M., BRODER S., BLACKMAN M., BLAESE R. M., STROBER W. — Role of T suppressor cells in pathogenesis of common variable hypogammaglobulinemia. *Lancet*, 1974, 2, 609.
38. YOO T. J. — Con A induced suppressor cells in ragweed allergy. In : 35th Annual meeting of American Academy of Allergy, New Orleans, 1979.