

LES IgE SPECIFIQUES DANS L'HYDATIDOSE

Mise en évidence et étude comparative avec les autres paramètres séro-immunologiques

D. VERVLOET (*), H. DUMON (**), M. QUILICI (**) et J. CHARPIN (*)

RÉSUMÉ

La technique du *radioallergosorbent-test* (RAST) a permis, chez 60 sujets présentant une hydatidose confirmée chirurgicalement, de mettre en évidence 54 fois la présence d'IgE spécifiques envers les antigènes solubles du kyste hydatique. Les IgE totales étaient également élevées chez ces sujets (49 sur 60 avaient un taux supérieur à 250 UI/ml) et il a été montré une bonne corrélation entre le taux des IgE spécifiques mesuré par le RAST et le taux des IgE totales ($r = 0,53$; $p \leq 0,001$). Il n'y avait pas, par contre, de corrélation entre le taux des anticorps IgE et le taux des anticorps mesurés par les techniques classiques d'immuno-électrophorèse, de fixation du complément, d'immunofluorescence et d'hémagglutination. Le RAST peut s'ajouter à la batterie classique des tests immunologiques dans le diagnostic de l'hydatidose.

MOTS CLES MEDLINE : Hydatidose * immunologie - Techniques immunologiques - IgE * analyse.

SUMMARY

Specific IgE hydatidosis. Demonstration and comparison with other sero-immunological parameters. — The radioallergosorbent test (RAST) has made it possible in 60 subjects presenting hydatidosis confirmed surgically to demonstrate in 54 cases the presence of specific IgE to the soluble antigens of the hydatid cyst. The total IgE was also increased in these subjects (49 out of 60 had a level higher than 250 IU/ml) and a good correlation was demonstrated between the level of specific IgE measured by the RAST and the level of total IgE ($r = 0.53$; $P \leq 0.001$). In contrast, there was no correlation between the level of IgE antibodies and the level of antibodies measured by the standard techniques of immunoelectrophoresis, complement fixation, immunofluorescence, and haemagglutination. The RAST may be added to the standard battery of immunological tests in the diagnosis of hydatidosis.

INDEX TERMS : Hydatidosis * immunology - Immunologic technics - IgE * analysis.

L'immunoglobuline E a été découverte et associée à l'activité réaginique en 1966 et 1967 [14, 15, 18, 23]. Des taux anormalement élevés ont été par la suite mis en évidence dans les sérums de sujets atteints d'affections atopiques [1, 2, 19], mais aussi non atopiques. C'est ainsi que des taux élevés d'IgE ont été mis en évidence dans de nombreuses parasitoses [20].

JARRETT [17] a montré que des anticorps réagiques étaient produits par les sujets présentant une helminthiase et SADUN [22] put démontrer l'existence, chez les animaux atteints d'une parasitose, d'anticorps homocytotropiques. HULDT et

coll. [13] mettent en évidence la présence d'IgE spécifiques envers les antigènes d'*Echinococcus granulosus borealis et multilocularis* chez un nombre restreint de sujets sans utiliser toujours les préparations antigéniques homologues et sans comparer systématiquement les valeurs trouvées aux autres techniques immunologiques de diagnostic. Plus récemment DESSAINT et coll. [8, 9, 10], par une technique d'immunoabsorption spécifique, ont pu mettre en évidence et doser les IgE spécifiques chez les sujets atteints d'hydatidose ou de bilharziose.

Cette étude confirme et complète la mise en évidence, par la technique du *radioallergosorbent-test*

(*) Clinique de Pneumophtisiologie, Hôpital Sainte-Marguerite, BP 29, 13274 MARSEILLE CEDEX 2.

(**) Laboratoire Central de Parasitologie, Groupe Hospitalier de la Timone, 13385 MARSEILLE CEDEX 4.

(RAST), d'IgE spécifiques des antigènes solubles du kyste hydatique (*Echinococcus granulosus*) [25]. D'autre part, les corrélations entre les taux d'IgE spécifiques, les taux d'IgE totales sériques et les autres techniques séro-immunologiques (fixation du complément, immunoélectrophorèse, immunofluorescence, hémagglutination) sont également étudiées.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

SÉRUMS

Des échantillons de sérums ont été prélevés à partir du sang de sujets présentant une hydatidose confirmée par l'examen anatomopathologique. Ces sérums ont été comparés à ceux de groupes de sujets sains, de sujets présentant une pollinose, de sujets atteints de parasitoses diverses.

ANTIGÈNES

Les antigènes solubles de kyste hydatique ont été préparés à partir de liquide hydatique provenant de kystes de mouton. Le liquide est centrifugé, le surnageant dialysé contre de l'eau distillée et le dialysat centrifugé. Le surnageant du dialysat est lyophilisé et remis en suspension dès que nécessaire.

TITRAGE DES IgE SPÉCIFIQUES

En bref, 50 mg du lyophilisat hydatique sont couplés dans 20 ml de tampon bicarbonaté 0,1 M, pH 8,0 à 400 disques de cellulose préalablement activés par le bromure de cyanogène [26] et le RAST est effectué selon la technique de CESKA et coll. [5]. Les valeurs du RAST sont exprimées en pourcentage d'un sérum positif de référence. Celui-ci provient d'un sujet ayant une hydatidose confirmée, sans autres parasitoses. Son taux d'IgE totales était de 1 600 UI/ml. L'immunoélectrophorèse, ainsi que les techniques sérologiques classiques étaient toutes positives (immunofluorescence = 1/400 ; immunoélectrophorèse = + 5 arcs ; fixation du complément = + 1/32 ; hémagglutination = + 1/20 000). La radioactivité fixée spécifiquement par un disque incubé avec 50 µl de ce sérum positif de référence était 20 p. cent de la radioactivité totale des anti-IgE ajoutées. Le RAST a été considéré comme positif lorsque la radioactivité mesurée a été supérieure au double du bruit de fond présenté par un disque intubé avec un sérum négatif.

DOSAGE DES IgE TOTALES

La technique utilisée a été celle du *radioimmunosorbent-test* (RIST) commercialisée sous forme de « kit » phadebas (Pharmacia, France).

SÉROLOGIE

L'immunoélectrophorèse a été effectuée avec les mêmes préparations antigéniques. Les arcs de précipitation ont été comptés. Seuls les sérums présentant au moins l'arc 5 ont été considérés comme positifs [3, 4].

La technique d'immunofluorescence fut effectuée selon la technique de « coupes à la congélation de scolex inclus dans un muscle » [7].

Le test de fixation du complément selon la technique de KOLMER adaptée en microméthode par DUMON et QUILICI [11] et la technique d'hémagglutination selon la technique de GARABEDIAN et coll. [12] ont été effectués également pour chaque sérum.

Pour ces trois dernières techniques, les résultats ont été rapportés comme l'inverse de la dilution la plus forte donnant un résultat positif.

RÉSULTATS

RAST DANS L'HYDATIDOSE

Les 60 cas de kystes hydatiques se divisaient en 35 kystes du foie, 15 kystes du poumon et 10 kystes d'autres localisations (rachis, fesse, kystes multiples). Comme le montre le tableau I, le RAST a été positif dans 90 p. cent des cas. De même, la sérologie a été positive dans 90 p. cent des cas et dissociée dans 10 p. cent des cas. Pour les kystes du foie, dans les deux cas de sérologie dissociée, le RAST a été positif une fois et négatif une fois. Pour les kystes du poumon, dans les 3 cas de sérologie dissociée le RAST a été positif une fois, négatif deux fois. Pour les autres localisations, dans les deux cas de sérologie dissociée, le RAST a été positif une fois, négatif une fois. Dans un cas, la sérologie a été positive et le RAST négatif. Les résultats obtenus chez des sérums de sujets sans parasitose (15 cas) ont tous été négatifs.

Sur 31 sérums de sujets présentant une parasitose autre qu'une hydatidose (amibiase, distomatose, filariose, bilharziose, paludisme), il faut souligner la présence de 6 résultats positifs. Ceux-ci concernaient uniquement des sérums de sujets présentant une bilharziose. Aucun résultat positif n'a été retrouvé pour les autres parasitoses.

IgE TOTALES DANS L'HYDATIDOSE

Le tableau II montre la moyenne des IgE totales sériques dans l'hydatidose comparée à celles de sujets sains, atteints de pollinose ou d'autres parasitoses. Bien que la répartition des taux des IgE totales sériques ne soit pas gaussienne dans une population et donc que des analyses statistiques ne puissent être faites sur des moyennes arithmé-

TABLEAU I
RAST DANS L'HYDATIDOSE

DIAGNOSTIC	KYSTE HYDATIQUE DU FOIE (35 cas)	KYSTE HYDATIQUE DU THORAX (15 cas)	AUTRES LOCALISATIONS (10 cas)	SUJETS SAINS (15)	PARASITOSE DIVERSES (31 cas)
SÉROLOGIE	+ 34 fois Dissociée 1 fois	+ 12 fois Dissociée 3 fois	+ 8 fois Dissociée 2 fois	— 15 fois	— 31 fois
RAST	+ 33 fois — 2 fois	+ 13 fois — 2 fois	+ 8 fois — 2 fois	— 15 fois	+ 6 fois — 25 fois

TABLEAU II
IgE SÉRIQUES TOTALES (UI/ml)
DANS L'HYDATIDOSE

	NOMBRE DE CAS	MOYENNE	VALEURS EXTRÊMES
Sujets témoins	58	208	46 - 405
Pollinose	162	708	90 - 1 551
Parasitoses diverses	18	7 778	2 618 - 27 602
Kystes hydatiques toutes localisations	60	1 693	10 - 5 600
Kystes hydatiques thoraciques	15	2 151	110 - 5 600
Kystes hydatiques hépatiques	35	1 467	10 - 5 200

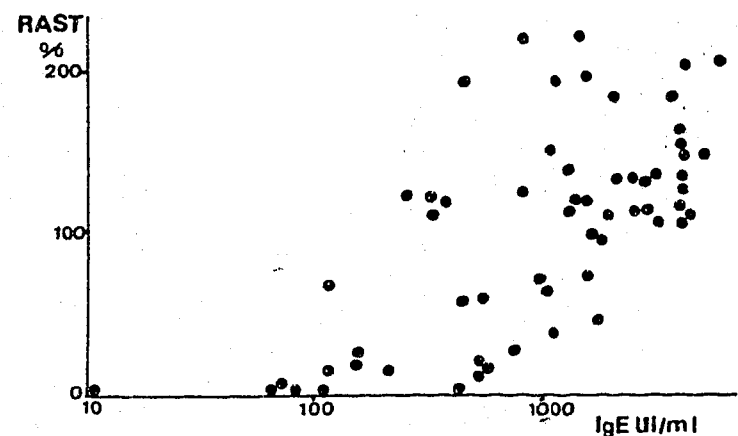


FIG. 1. — Corrélation entre les IgE sériques totales et les IgE spécifiques mesurées par le RAST.

tiques, on peut cependant souligner que les taux d'IgE chez les sujets atteints d'hydatidose sont moins élevés que chez les sujets présentant une autre parasitose, plus élevés que chez les polliniques et les sujets sains. Chez les 60 sujets présentant une hydatidose, 11 avaient des taux inférieurs à 250 UI/ml, 37 des taux compris entre 250 et 3 500 UI/ml et 12 des taux supérieurs à 3 500 UI/ml.

CORRÉLATION ENTRE IgE SPÉCIFIQUES ET IgE TOTALES

La figure 1 montre en abscisse la répartition des taux d'IgE totales et en ordonnée la répartition des taux IgE spécifiques mesurés par le RAST. L'analyse statistique montre qu'il existe une corrélation entre ces deux paramètres ($r \approx 0,53$) et que cette corrélation est significative ($p \leq 0,001$). La corrélation n'est cependant pas linéaire mais tend à montrer d'une part la présence d'un seuil

(taux d'IgE totales au-dessous duquel le taux d'IgE spécifiques ne peut plus être mis en évidence), d'autre part la présence de valeurs maximales du RAST quels que soient alors les taux des IgE totales. Cette analyse sera discutée ultérieurement.

CORRÉLATION ENTRE IgE SPÉCIFIQUES ET ANTICORPS MESURÉS PAR LA SÉROLOGIE CLASSIQUE

Les figures 2, 3, 4, 5 montrent qu'il n'existe pas de corrélation étroite entre les IgE spécifiques mesurées par la technique du RAST et les différentes activités anticorps mesurées par les techniques d'immunoélectrophorèse (fig. 2), d'immunofluorescence (fig. 3), de fixation du complément (fig. 4) et d'hémagglutination (fig. 5). On peut noter en effet dans certains cas des RAST positifs alors qu'une des techniques citées est négative ou douteuse. Inversement, le RAST peut être faible ou négatif alors que pour une des techniques, la positivité est évidente.

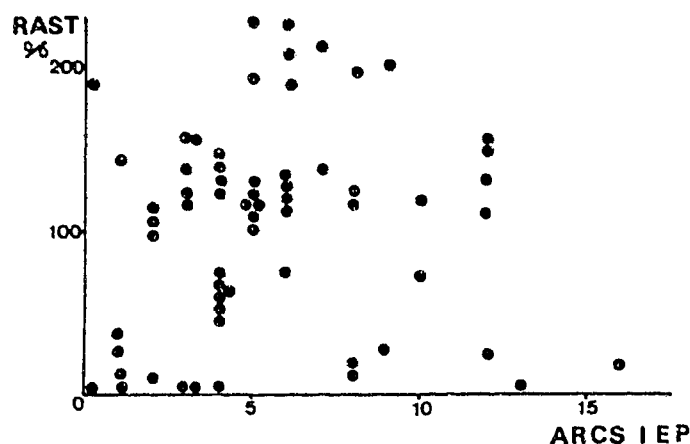


FIG. 2. — Corrélation entre les anticorps mesurés par immuno-électrophorèse (IEP) et les IgE spécifiques mesurées par le RAST.

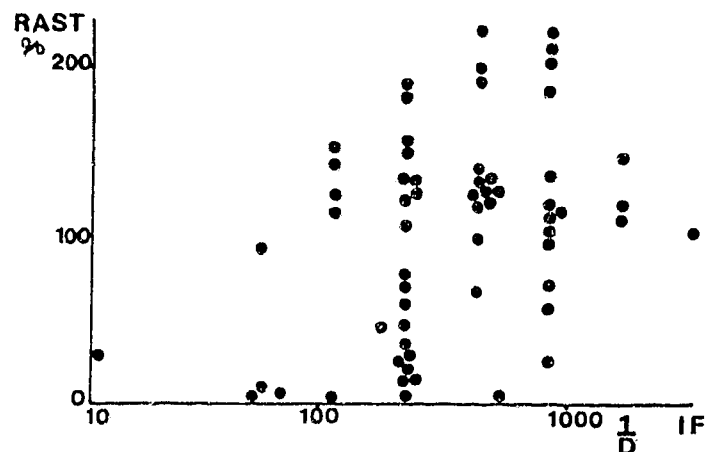


FIG. 3. — Corrélation entre les anticorps mesurés par immunofluorescence (IF) et les IgE spécifiques mesurées par le RAST.

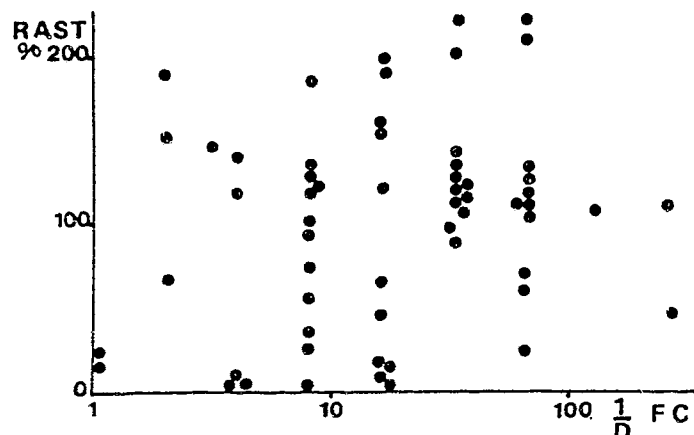


FIG. 4. — Corrélation entre les anticorps mesurés par fixation du complément (FC) et les IgE spécifiques mesurées par le RAST.

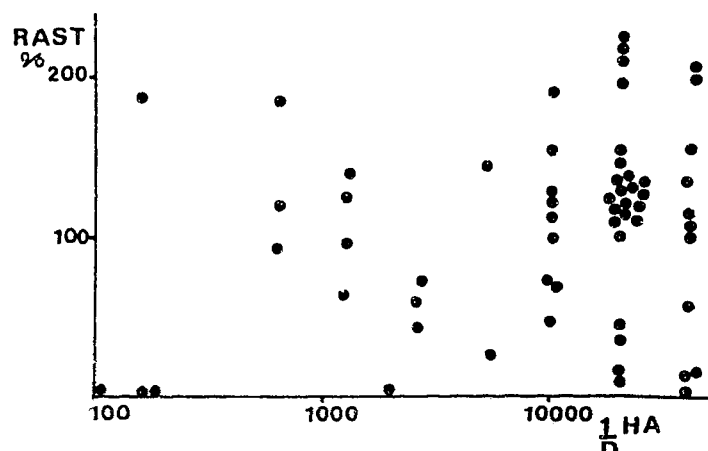


FIG. 5. — Corrélation entre les anticorps mesurés par hémagglutination (HA) et les IgE spécifiques mesurées par le RAST.

DISCUSSION

L'existence d'une hydatidose peut être soupçonnée à partir de certains éléments d'orientation (notions épidémiologiques, examens radiologiques, signes hématologiques). C'est ensuite à des examens biologiques particuliers qu'il appartient de prouver la réalité de l'affection avant d'avoir *a posteriori* le diagnostic anatomopathologique sur une pièce opératoire. Ainsi, c'est en définitive sur des méthodes indirectes, immunologiques, que repose le diagnostic de l'hydatidose. Ces méthodes sont nombreuses et comprennent la recherche de l'hypersensibilité cutanée aux antigènes hydatiques et surtout diverses réactions sérologiques.

La recherche de l'hypersensibilité cutanée, par la réaction de CASONI, a été et reste un sujet de controverse. Les résultats en effet sont variables d'un auteur à l'autre quant à la sensibilité et la spécificité [6, 16, 21]. En fait, comme le soulignent CAPRON et coll. [4], ce test nécessite un bon antigène. Par

ailleurs, la pratique répétée du test risque de modifier les sérologies classiques.

La technique du RAST a permis de confirmer la présence dans un grand nombre de cas d'IgE spécifiques envers les antigènes solubles du kyste hydatique. La présence de ces IgE explique très probablement l'hypersensibilité cutanée des sujets atteints d'hydatidose. Par ailleurs, cette étude confirme, comme l'ont montré DESSAINT et coll. [10] avec les schistosomiasis et l'hydatidose, la corrélation entre le taux des IgE spécifiques et celui des IgE totales. La moyenne des IgE totales est peu différente de celle trouvée par DESSAINT et coll. [8, 9] dans l'hydatidose. Les RAST négatifs ont été essentiellement retrouvés lorsque le taux des IgE totales était très bas. Ceci peut être expliqué par la sensibilité de la technique. Au-dessous d'un certain seuil d'IgE totales, le taux d'IgE spécifiques est trop bas pour être apprécié avec certitude. Par ailleurs, les valeurs du RAST atteignent un maximum (environ 220 p. cent du sérum positif de

référence). Ce maximum peut être expliqué soit parce que la quantité d'anti-IgE marquées à l'Iode 125 n'est plus en excès pour le nombre d'IgE spécifiques fixées sur le disque, soit, comme cela a été prouvé en ce qui concerne le RAST dans l'aspergillose allergique, parce qu'il existe une compétition entre les anticorps IgE et non IgE pour les sites de fixation avec l'antigène [24].

Si, sur le plan qualitatif, la corrélation des positivités enregistrées entre le RAST et l'ensemble des autres réactions sérologiques est bonne (tableau I), il n'en est pas de même sur le plan quantitatif où l'on considère les corrélations entre le RAST et les autres réactions prises une par une. Ceci peut être expliqué par le fait que les techniques mettent en évidence des anticorps de nature différente d'une part (par exemple fixant ou non le complément), et, d'autre part, dirigés contre des déterminants antigéniques non identiques. Cette donnée permet d'introduire le RAST dans la batterie des tests immunologiques de l'hydatidose et de le considérer comme utile lorsque les autres réactions sérologiques sont négatives, dissociées ou à la limite de la spécificité.

CONCLUSION

Les résultats rapportés permettent de conclure.

1) Dans un grand nombre de cas il existe des IgE spécifiques envers certains antigènes solubles de kyste hydatique chez les sujets présentant une hydatidose. Les IgE sont très certainement le support biologique de la réaction de CASONI et expliquent la survenue d'accidents allergiques (choc anaphylactique dû à la rupture de kyste dans une séreuse) ou simplement d'incidents de type urticarien.

2) Il existe une corrélation significative entre le taux d'IgE spécifiques et le taux d'IgE totales.

3) Le manque de corrélation entre les valeurs du RAST et les taux enregistrés par la sérologie classique montre bien que le RAST apporte un élément complémentaire intéressant dans les cas de diagnostic biologique douteux.

Cette étude a été réalisée grâce à l'aide de « l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale » (INSERM).

REFERENCES

1. ANFOSSO-CAPRA F. — *Etude du rôle des IgE dans l'hypersensibilité immédiate : leur évolution au cours du traitement de la pollinose*. Thèse de troisième cycle, Aix-Marseille, 1974.
2. ANFOSSO-CAPRA F., VERVLOET D., AUBERT J., CHARPIN J. — Evolution of reaginic antibodies in specific hyposensitization. *Acta allergol. (Kbh.)*, 1974, 29, 79.
3. CAPRON A., VERNES A., BIGNET J. — Le diagnostic immunoélectrophorétique de l'hydatidose. Journées d'hydatidologie de Lyon, 1966. Simep Editions Lyon, 1967, 27, 40.
4. CAPRON A., WATTRE P., CAPRON M., LEFEBVRE M.N. — Le diagnostic biologique moderne des parasitoses humaines. *Rev. Prat. (Paris)*, 1972, 22, 3661.
5. CESKA M., ERIKSSON R., VARGA J.M. — Radioimmunosorbent assay of allergens. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1972, 49, 1.
6. CHUNG H.L., T'UNG T. — The non specificity of the so called specific biological tests for hydatid disease. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1939, 32, 697.
7. COUDERT J., AMBROISE-THOMAS P., KIEN TRUONG THAI, POTHIER M.A. — Premiers résultats concernant le diagnostic sérologique du kyste hydatique par une nouvelle technique d'immunofluorescence sur lames. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1967, 60, 555-563.
8. DESSAINT J.P., BOUT D., WATTRE P., CAPRON A. — Immunoglobulin E in human helminthic infections. Determination of specific IgE antibodies by specific immunosorbents. *Proceeding of the Third International Congress of Parasitology*, vol. 2, section D1, p. 1042. Munich, 1974. Facta Publication, Vienna.
9. DESSAINT J.P., BOUT D., WATTRE P., CAPRON A. — Quantitative determination of specific IgE antibodies to *Echinococcus granulosus* and IgE levels in sera from patients with hydatid disease. *Immunology*, 1975, 29, 813.
10. DESSAINT J.P., BOUT D., WATTRE P., CAPRON A. — Quantitative determination of specific IgE antibodies to schistosome antigens and serum IgE levels in patients with schistosomiasis (*S. Mansoni* or *S. Haematobium*). *Clin. exp. Immunol.*, 1975, 26, 247.
11. DUMON H., QUILICI M. — Microméthode de fixation du complément appliquée aux antigènes parasitaires. *Feuill. Biol.*, 1975, 86, 53.
12. GARABEDIAN G.A., MALAKIAN A.M., MATOSSIAN R.M. — A simple hemagglutination drop test for human hydatidosis. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1960, 54, 233.
13. HULDT G., GUNNAR S., JOHANSSON O., LANTTO S. — Physicochemical properties of reaginic antibody. Correlation of reaginic activity with γ E antibody. *Arch. environ. Health*, 1973, 26, 36.
14. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., HORN BROOK M.M. — Physicochemical properties of reaginic antibody. Correlation of reaginic activity with γ E antibody. *J. Immunol.*, 1966, 97, 840.
15. ISHIZAKA K., ISHIZAKA T., HORN BROOK 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.
16. ITHURRAT P.F., CALCAGNO B.N. — Etude de la valeur comparée des différentes réactions biologiques dans le

- diagnostic de l'échinococcose. *Presse méd.*, 1923, 31, 765.
17. JARRETT E. E. E. — Helminth infection and the biosynthesis of IgE antibodies. *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1972, 66, 546.
 18. JOHANSSON S. G. O., BENNICH H. — Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology*, 1967, 13, 381.
 19. JOHANSSON S. G. O., BENNICH H. H., BERG T. — The clinical significance of IgE. *Prog. clin. Immunol.*, 1972, 1, 157.
 20. JOHANSSON S. G. O., MELLBIN T., VAHLQUIST B. — Immunoglobulin levels in Ethiopian preschool children with special reference to high concentration of immunoglobulin E (IgND). *Lancet*, 1968, 1, 1118.
 21. KAGAN I. G., OSIMANI J. J., VALERA J. C., ALLAIN D. S. — Evaluation of intradermal and serologic tests for the diagnosis of hydatid disease. *Am. J. trop. Med. Hyg.*, 1966, 15, 172.
 22. SADUN E. H. — Homocytotropic antibody response to parasitic infections. In: SOUSBY E. J. L. — *Immunity to animal parasites*, p. 97. New York, Academic Press, 1972.
 23. STANWORTH D. R., HUMPHREY J. H., BENNICH H., JOHANSSON S. G. O. — Specific inhibition of the Prausnitz-Küstner reaction by an atypical human myeloma protein. *Lancet*, 1967, 2, 330.
 24. VERVLOET D., FUJITA Y., WYPYCH J. I., REISMAN R. E., ARBESMAN C. E. — The inhibitory effect of serum factors on measurement of IgE aspergillus antibodies by RAST. *Clin. Allergy*, 1974, 4, 359.
 25. VERVLOET D., DUMON H., QUILICI M., CHARPIN J. — IgE spécifiques des antigènes solubles du kyste hydatique. Mise en évidence par le RAST (Radioallergosorbent-test). *Nouv. Presse méd.*, 1975, 4, 2886.
 26. WIDE L., BENNICH H., JOHANSSON S. G. O. — Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. *Lancet*, 1976, 2, 1105.