

Institut de Médecine: Département de Clinique et de Pathologie Médicales
(Prof. H. van Cauwenberge) et Laboratoire d'Immunologie (Prof. As. J. Salmon).
Université de Liège, Belgique.

DU ROLE PATHOGENE DES REAGINES: COMPARAISON DU TEST DE PRAUSNITZ-KUSTNER DANS L'ALLERGIE EVOLUTIVE ET LATENTE

Par

M. RADERMECKER* & J. VAN LOCHEM

Les maladies atopiques résultent d'un conflit immunologique entre un allergène et des anticorps allergiques aboutissant chez l'homme à la libération d'histamine (3, 10, 11, 24, 25) et de « Slow-Reacting Substances » (3) et localisé pour des raisons mal connues au niveau de la peau (urticaire, eczéma diathésique) ou des muqueuses (rhinite, asthme, conjonctivite). Elles surviennent chez des sujets héréditairement prédisposés élaborant de façon « spontanée » des anticorps sensibilisants la peau (réagines) vis à vis de substances très variées bien tolérées par la majorité de l'espèce (allergènes).

Cette conception pathogénique repose sur les observations fondamentales suivantes:

1. La peau, les bronches ou les cellules sanguines de sujets atopiques deviennent in vivo ou in vitro le siège d'une réaction anaphylactique en présence d'un allergène spécifique (3, 10, 11, 24, 25).
2. Une sensibilisation cutanéomuqueuse et d'éventuelles manifestations atopiques pour un allergène déterminé

* Chargé de recherches au F.N.R.S.

peuvent être induites chez le primate — à l'exception des autres espèces animales — par la transfusion de sérum de sujets allergiques (7, 13, 14, 15, 22).

Ces expériences démontrent la présence dans les tissus et le sérum des patients atopiques d'anticorps anaphylactiques et homocytotropes mais ne permettent pas de préciser la nature de ces anticorps.

Les réagines sont des anticorps, présents dans le sérum de certains sujets allergiques, responsables du transfert passif de *Prausnitz-Küstner* (18). Il s'agit d'anticorps d'un type spécial, thermolabiles, ne précipitant pas en présence de l'allergène, sensibilisant les cellules de l'espèce homologue de façon durable et dont l'appartenance à l'une ou l'autre classe d'immunoglobulines est actuellement fort discutée (20). Outre la peau des primates, les réagines humaines peuvent sensibiliser in vitro différents tissus dont notamment le poumon de l'homme et du singe Rhésus (2, 8, 26). Après un certain temps nécessaire à la fixation des anticorps, les cellules sensibilisées libèrent de l'histamine et des SRS-A lors du contact avec un allergène spécifique (26). Les réagines peuvent être mises en évidence par les tests cutanés. Comme ceux-ci sont positifs chez la plupart des sujets souffrant de maladies allergiques (allergie évolutive), il est généralement admis que les réagines sont les anticorps responsables des manifestations atopiques.

Si les réagines ont ce rôle pathogène, elles doivent être retrouvées exclusivement ou en plus grande quantité chez les patients souffrant d'allergie évolutive. Cette relation n'est pas évidente sur la base des tests cutanés, puisqu'ils sont régulièrement positifs chez des sujets tolérant parfaitement l'allergène testé (allergie latente). Le pourcentage d'individus asymptomatiques à tests cutanés positifs varie selon la nature, la provenance et la concentration de l'allergène et peut atteindre dans la plupart des études 40 à 50 pour cent (5, 6, 9, 12, 19, 27). Il est mal connu dans quelle proportion ces réactions positives traduisent une sensibilisation cutanée plutôt qu'une irritation non spécifique due à l'allergène.

Contrairement aux tests cutanés, la réaction de Prausnitz-Küstner démontre de façon spécifique les réagines. Le but de la présente étude a été de vérifier sur la base de ce test s'il existait une différence significative dans la distribution des réagines dans l'allergie évolutive et latente. Pour ce faire, la relation entre tests cutanés positifs et réaction de Prausnitz-Küstner a été étudiée chez 37 sujets sensibilisés à divers allergènes et comparée selon que ces allergènes étaient responsables de symptômes atopiques ou bien tolérés.

MATERIEL ET METHODES

1. Sujets

Trente sept sujets, âgés de 8 à 62 ans, souffrant de rhinite allergique, d'asthme ou d'urticaire à la pénicilline et déniaient toute histoire d'hépatite ont fait l'objet de la présente étude. Tous présentaient des tests cutanés positifs à un ou plusieurs des allergènes suivants: pollen de graminées (17 patients), poils d'animaux (chat, chien, lapin: 18 patients), pénicilline (4 patients) et poussière domestique (22 patients). Respectivement 14, 4, 4 et 10 sujets de chacun de ces groupes présentaient une allergie évolutive pour l'allergène considéré. Dans chacun de ces groupes, la réaction de P-K a été pratiquée pour l'allergène correspondant et les résultats comparés selon que ce dernier était responsable de symptômes atopiques (allergie évolutive) ou bien toléré (allergie latente). Les trois premiers allergènes ont été sélectionnés parce qu'il est facile de diagnostiquer une allergie à ces produits, qui d'ailleurs est souvent reconnue par le patient lui-même. Bien que le rôle déclenchant de la poussière domestique soit plus difficile à établir, nous pensons pouvoir affirmer une allergie latente à cette substance chez 12 sujets sensibilisés aux pollens ou aux poils d'animaux, ayant des tests cutanés positifs pour la poussière domestique mais totalement asymptomatiques en dehors de la période de pollination ou du contact avec les animaux. Nous avons également inclus dans cette étude 10 sujets présentant une allergie évolutive à la poussière apparaissant très probable sur la base de l'anamnèse, des tests cutanés et des tests de provocation bronchique. Environ 15 ml de sang ont été prélevés à chaque patient. Les sérums ont été conservés à -20° jusqu'au moment de l'emploi.

2. Allergènes

Pour les tests cutanés et les réactions de P-K, nous avons utilisé des extraits aqueux commerciaux (Bencard Allergy Unit, Brentford, England) contenant approximativement 600 PNU/ml d'un des allergènes suivants: pollen de graminées, poils de chat, chien, lapin et poussière domestique ainsi que la Benzyl-Pénicilline sodique en solution 1.6×10^{-2} M (10.000 U/ml) dans le liquide phy-

siologique tamponné au pH 7. Selon la nature de l'allergène, les tests cutanés ont été pratiqués sous forme d'intradermoréactions ou de cutiréactions (pollen-, pénicilline).

3. Réaction de Prausnitz-Küstner (P-K)

Les réactions de P-K ont été réalisées de la façon suivante: 0,1 ml des différents sérums sont injectés dans la peau du dos ou des bras de sujets non allergiques qui ne réagissent pas aux allergènes testés. Environ 24 H. plus tard, la solution allergénique est introduite dans la zone sensibilisée par injection intradermique (0,03 ml) ou après scarification du derme. Les contrôles consistent en zones cutanées injectées avec du liquide physiologique et 24 H. plus tard avec les allergènes étudiés. Une réaction positive se marque 5 à 10 min. après l'injection déclenchante par l'apparition d'oedème et d'érythème localisés à l'endroit de l'injection et éventuellement accompagnés de prurit et de pseudopodes. Le titre des réagines a été déterminé pour certains sérums en comparant l'activité réaginique de dilutions croissantes de ces sérums dans le liquide physiologique. Il est exprimé par l'inverse de la dilution maximale donnant encore une réaction positive.

4. Analyse statistique

Malgré le fait que plusieurs sujets de cette étude ont présenté des allergies évolutives ou latentes pour plusieurs allergènes simultanément – telles qu'elles sont démontrées par les tests cutanés – nous nous sommes sentis autorisés à considérer les résultats des test de Prausnitz-Küstner comme « indépendants », tenant compte de la spécificité de ce test pour un allergène déterminé.

Sous réserve de ce qui précède, nous avons établi des tables de contingence 2×2 (nombre de degrés de liberté 1) pour chaque allergène considéré. Quoiqu'il soit possible de regrouper les résultats des 4 groupes étudiés en une seule table de contingence, ce regroupement – qui nous donne cependant des différences statistiquement significatives – ne nous a pas paru licite, l'homogénéité des échantillons à regrouper n'étant pas évidente a priori.

	Non A	A	
B	a1	a2	NA
non B	b1	b2	NB
	N1	N2	N

a) Test du χ^2

Pour chacune des tables de contingence ainsi obtenues, nous avons calculé un χ^2 non-paramétrique, auquel nous avons appliqué la correction de Yates (certaines cellules contiennent des valeurs inférieures à 5).

$$\chi_2 \text{ corrigé} = \frac{N (a_1 b_2 - a_2 b_1)^2 / N}{N_1 \cdot N_2 \cdot N_A \cdot N_B}$$

Le test n'est pas applicable au groupe « Pénicilline », celui-ci se réduit en effet à une seule classe.

b) *Test de Fisher*

Nous avons ensuite calculé la probabilité exacte selon Fisher, pour pallier à la taille réduite des échantillons.

$$p = \frac{(a_1 + a_2)! (b_1 + b_2)! (a_1 + b_1)! (a_2 + b_2)!}{a_1! a_2! b_1! b_2! N!}$$

Pour la « Pénicilline » $p = 1$, ce qui confirme l'absence d'un groupe de comparaison.

RESULTS

a) Des 32 sujets souffrant d'allergie évolutive, 29 soit 90 pour cent avaient dans leur sérum des réagines pour l'allergène causal. Tous les patients souffrant de rhume des foins, 9 des 10 sujets allergiques à la poussière domestique et 6 de 8 patients sensibilisés à la pénicilline ou aux poils d'animaux avaient une réaction de P-K positive pour l'allergène correspondant. L'activité réaginique du sérum, mesurée chez 17 de ces patients varie selon les individus et la nature de l'allergène. Chez 6 patients allergiques au pollen, le titre des réagines, s'échelonnant de 100 à 4.000 était en moyenne de 1.000 tandis que chez 8 sujets sensibilisés aux poils d'animaux ou à la poussière domestique, le titre moyen était respectivement de 100 et de 70. Les valeurs les plus faibles ne dépassant pas 10 ont été trouvées dans l'allergie à la pénicilline. La Fig. 1 montre pour les 4 allergènes considérés le pourcentage de positivité de la réaction de P-K par rapport aux tests cutanés.

Dans l'allergie latente, la réaction de P-K a été le plus souvent négative. Aucun des 3 patients à tests cutanés positifs n'avaient dans leur sérum des réagines anti-pollens. Respectivement, 3 et 4 transferts positifs ont été observés chez 12 et

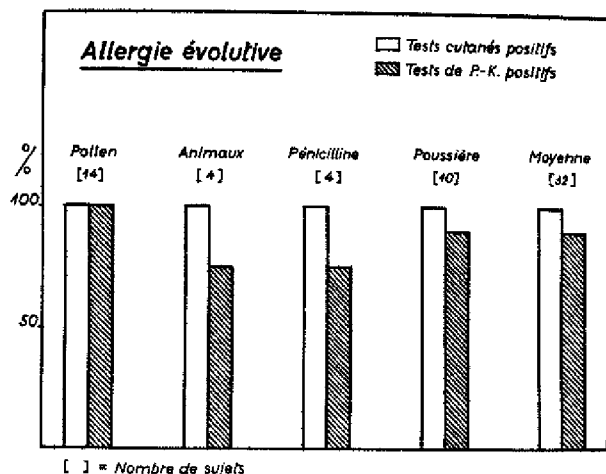


Fig. 1.

Positivité du test de P-K exprimé en pour cent de tests cutanés positifs dans l'allergie évolutive (tests cutanés positifs et symptômes atopiques) à différents allergènes.

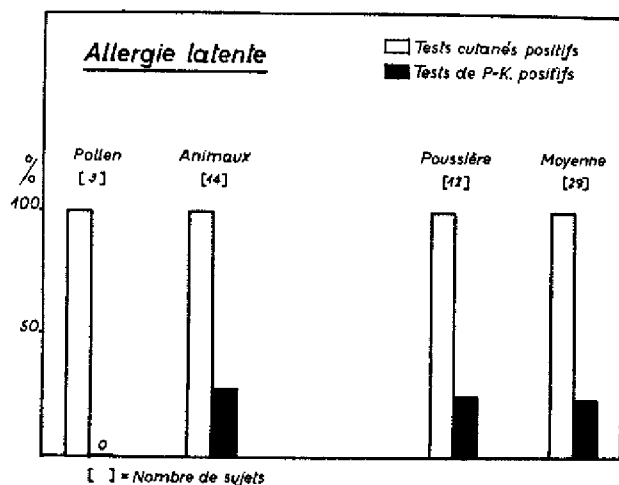


Fig. 2.

Positivité du test de P-K exprimé en pour cent des tests cutanés positifs dans l'allergie latente (tests cutanés positifs pour un allergène bien toléré) à différents allergènes.

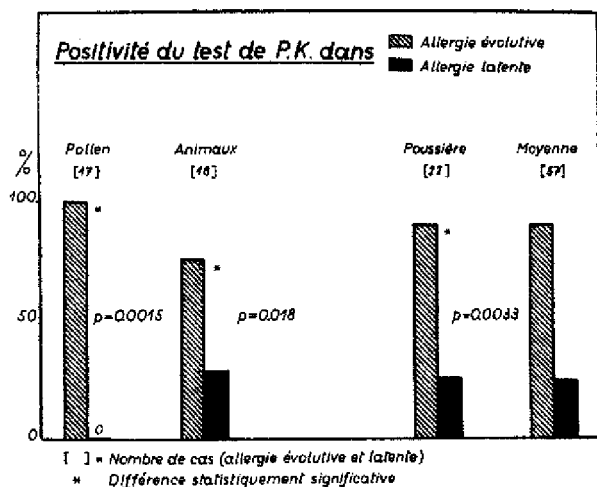


Fig. 3.

Pourcentage de positivité de la réaction de P-K dans l'allergie évolutive et latente à différents allergènes.

14 sujets présentant une allergie latente à la poussière ou aux poils d'animaux. Ces résultats exprimés en pour cent des tests cutanés positifs sont illustrés dans la Fig. 2. Le titre des réagines sériques déterminé dans 4 cas d'allergie latente, était de 20 sauf dans un cas où il atteignait 50.

Dans la Fig. 3, le pourcentage de positivité de la réaction de P-K est comparé dans l'allergie évolutive et latente à différents allergènes. En moyenne, les réagines spécifiques d'un allergène sont retrouvées dans le sérum dans 90 pour cent des cas lorsque cet allergène est responsable de symptômes atopiques et dans 24 pour cent des cas lorsqu'il est bien toléré.

b) Les résultats de l'étude statistique sont repris au Tableau 1. Il existe une différence statistiquement significative pour le pollen ($p = 0.0015$), les animaux ($p = 0.018$) et les poussières ($p = 0.0033$) entre les groupes définis par la positivité et la négativité du test de Prausnitz-Küstner.

Les sujets allergiques à la pénicilline n'ont pas été subdivisés par ce test. Tout calcul de différence est pour eux sans objet.

TABLEAU 1
Tables de contingences

a) Pollen:	Allergie évolutive	Allergie latente	
P.K. +	14	0	14
P.K. —	0	3	3
	14	3	17

χ^2 corrigé = 11,87 (d.d.1 = 1).
 $0.0005 < p < 0.001$.
 $p = 0.0015$.

b) Animaux:	Allergie évolutive	Allergie latente	
P.K. +	3	4	7
P.K. —	1	10	11
	4	14	18

χ^2 corrigé = 0.9392.
 $0.30 < p < 0.40$.
 $p = 0.0180$.

c) Pénicilline:	Allergie évolutive	Allergie latente	
P.K. +	3	0	3
P.K. —	1	0	1
	4	0	4

χ^2 : le test est inapplicable. $\chi^2 = \infty$.
 $p = 1$.

d) Poussière:	Allergie évolutive	Allergie latente	
P.K. +	9	3	12
P.K. —	1	9	10
	10	12	22

χ^2 corrigé = 7.483 d.d.1 = 1.
 $0.005 < p < 0.010$.
 $p = 0.0033$.

DISCUSSION

Les relations entre tests cutanés et réagines sériques ont été peu étudiées en raison d'une part des risques inhérents à la pratique de la réaction de P-K et d'autre part, des difficultés à mettre en évidence les réagines *in vitro*.

Connell & Sherman sont les seuls auteurs à avoir étudié la distribution des réagines dans l'allergie évolutive et latente. Ils ont montré que chez des sujets à tests cutanés positifs pour le pollen de Ragweed, le titre des réagines était significativement plus élevé chez les patients souffrant de rhinite allergique que chez les sujets asymptomatiques. Tous les individus du premier groupe et 78 pour cent de ceux du second groupe avaient dans leur sérum des réagines anti-Ragweed (4). Cette forte proportion de P-K positifs est également observée par d'autres auteurs dans l'allergie à la pénicilline (23) et à la poussière domestique (1, 17). Il est donc bien établi que dans l'allergie évolutive, la grande majorité des sujets ont dans leur sérum des réagines pour l'allergène responsable de leurs symptômes. L'activité réaginique de ces sérums apparaît plus ou moins forte selon la nature de l'allergène : les titres les plus élevés appartenant à l'allergie au pollen et les plus bas à l'allergie à la pénicilline. Les valeurs faibles ne dépassant pas 10, que nous avons observées avec ce dernier allergène sont également mentionnées par *Pedersen-Bjergaard* (16).

Dans l'allergie latente, nos résultats et ceux de la littérature (4, 12) permettent d'affirmer que des sujets asymptomatiques peuvent avoir des réagines dans leur sérum. Cette conclusion implique, si on admet le rôle pathogène des réagines, l'existence d'un seuil d'activité réaginique qui devrait être dépassé pour observer les signes cliniques. Le fait que le titre des réagines dans l'allergie latente est inférieur à celui trouvé dans l'allergie évolutive (4) s'accorde bien avec cette hypothèse. Celle-ci apparaît d'ailleurs confirmée par des expériences de sensibilisation passive du singe Rhesus à l'aide du sérum de sujets allergiques. Une sensibilisation cutanée au pollen peut être ainsi induite chez cet animal sans nécessairement déter-

miner des manifestations d'allergie respiratoire lors de l'inhalation de cet allergène (21) ; celles-ci ne s'observent que chez l'animal fortement sensibilisé (15).

Il est probable que chez l'homme, le titre des réagines correspondant à ce seuil pathogène varie en fonction de l'allergène. En effet, les titres maximum que nous avons observés dans l'allergie latente à la poussière et aux poils d'animaux sont de 20 et 50 tandis qu'ils sont supérieurs à 100 dans l'allergie à la pénicilline, le seuil pathogène est nul puisque la présence des réagines traduit toujours une sensibilisation à l'antibiotique. Cette variabilité du seuil pathogène peut expliquer pourquoi *Connell & Sherman* ont observé dans l'allergie latente au Ragweed un pourcentage de P-K positifs supérieur à celui de la présente étude. Dans l'allergie au pollen, l'activité réaginique étant plus forte que dans l'allergie latente à la poussière, il est normal que ces auteurs aient trouvé plus de transferts positifs.

En conclusion, la comparaison de la positivité de la réaction de P-K dans l'allergie évolutive et latente montre une différence significative dans la distribution des réagines. Nos résultats sont donc compatibles avec le rôle pathogène éventuel des réagines à condition d'admettre l'existence d'un seuil en-dessous duquel celles-ci seraient bien tolérées par l'organisme.

RESUME

Si les réagines sont les anticorps responsables des manifestations atopiques, elles doivent être retrouvées exclusivement ou en plus grande quantité chez les patients souffrant d'allergie évolutive. Cette relation n'est pas évidente sur la base des tests cutanés qui sont régulièrement positifs chez des sujets tolérant parfaitement l'allergène testé.

Le but du présent travail a été d'étudier la distribution des réagines dans l'allergie évolutive (tests cutanés positifs et allergie clinique) et latente (tests cutanés positifs pour un allergène bien toléré) sur une base plus précise que les tests cu-

tanés. Pour ce faire, la relation entre tests cutanés positifs et réaction de Prausnitz-Küstner a été comparée chez 37 sujets allergiques sensibilisés à divers allergènes selon que l'allergène correspondant était responsable de manifestations atopiques ou bien toléré. Nos résultats montrent la présence de réagines sériques chez 90 pour cent des sujets souffrant d'allergie évolutive et seulement 24 pour cent des sujets présentant une allergie latente. La distribution des réagines sériques dans l'allergie évolutive et latente est donc compatible avec l'hypothèse du rôle pathogène éventuel de ces anticorps, à la condition d'admettre l'existence d'un seuil en dessous duquel les réagines seraient bien tolérées par l'organisme.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Albert, M., Bowman, K. & Walzer, M.*: The relation of the dust reaction to other inhalant reactions. *J. Allergy*, 9, 392, 1938.
2. *Arbesman, C. E., Girard, J. P. & Rose, N. R.*: Demonstration of human reagin in the monkey. I. In vitro passive sensitization of monkey ileum with sera of untreated atopic patients. *J. Allergy*, 35, 535, 1964.
3. *Brocklehurst, W. E.*: The release of histamine and formation of a slow-reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock. *J. Physiol.* 151, 416, 1960.
4. *Connell, J. T. & Sherman, W. B.*: Skin-sensitizing antibody; I. Relationship of the skin-sensitizing antibody titer to the occurrence of symptoms in untreated persons with a positive Ragweed skin test. *J. Allergy*, 34, 409, 1963.
5. *Curran, W. S. & Goldman, G.*: The incidence of immediately reacting allergy skin tests in a normal adult population. *Annals of internal medicine*, 55, 777, 1961.
6. *Fontana, F. J., Wittig, H. & Holt, L. E.*: Observations on the specificity of the skin test; the incidence of positive skin tests in allergic and non allergic children. *J. Allergy*, 34, 348, 1963.
7. *Garver, W. P.*: The transference of reagins in blood transfusions. *J. Allergy*, 11, 32, 1939.
8. *Goodfriend, L., Kovacs, B. A. & Rose, B.*: In vitro sensitization of monkey lung fragments with human Ragweed atopic serum. *Int. Arch. Allergy*, 30, 511, 1966.
9. *Grow, M. H. & Herman, N. B.*: Intracutaneous tests in normal individuals; an analysis of 150 subjects. *J. Allergy* 7, 108, 1936.

10. *Katz, G. & Cohen, S.*: Experimental evidence for histamine release in allergy. *J.A.M.A.* 177, 1782, 1941.
11. *Katz, G.*: Histamine release in the allergic skin reaction. *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* 49, 272, 1942.
12. *Lindblad, J. H. & Farr, R. S.*: The incidence of positive intradermal reactions and the demonstration of skin sensitizing antibody to extracts of ragweed and dust in human without history of rhinitis or asthma. *J. Allergy*, 323, 392, 1961.
13. *Lowelless, M. H.*: Immunological studies of pollinosis. II. Passive sensitization of man through transfusion. *J. Immunology*, 41, 15, 1941.
14. *Mills, C. A. & Schiff, L.*: Passive anaphylaxis in a hemophiliac. *Am. J.M. Sc.* 171, 854, 1926.
15. *Patterson, R., Miyamoto, T., Reynolds, L. & Pruzansky, J.*: Comparative studies of two models of allergic respiratory disease. *Int. Arch. Allergy*, 32, 31, 1967.
16. *Pedersen-Bjergaard, J.*: Cephalotin in the treatment of Penicillin sensitive patients. *Acta Allergol.* 22, 299, 1967.
17. *Pratt, H. N.*: House dust hypersensitivity in perennial asthma of childhood. *J. Allergy* 8, 60, 1936.
18. *Prausnitz, C. & Küstner, H.*: Studien über die überempfindlichkeit. *Zentralbl. Bakt.* 86, 160, 1921.
19. *Rackemann, F. M. & Simon, F. A.*: Technique of intracutaneous tests and results of routine tests in normal persons. *J. Allergy*, 6, 184, 1935.
20. *Radermecker, M.*: Assessment of the heterogeneity of reagins according to individuals and/or the kind of allergens. *Int. Arch. Allergy*, 33, 1, 1968.
21. *Radermecker, M.*: Natur und bedeutung der reagine für die atopischen atemwegserkrankungen. *Munch. Med. Woch.* 109, 1364, 1967.
22. *Ramirez, M. A.*: Horse asthma following blood transfusion. *J.A.M.A.*, 73, 984, 1919.
23. *Redmond, A. P. & Levine, B. B.*: The relationship between direct immediate skin tests and passive transfer in man; studies in the penicillin allergy system. *J. Allergy*, 39, 51, 1967.
24. *Rosa, L. M. & McDowall, R. J. S.*: The action of the local hormones on the isolated human bronchus. *Acta Allergol.* 4, 293, 1951.
25. *Schild, H. O., Hawkins, D. F., Mongar, J. L. & Herxheimer, H.*: Reactions of isolated human asthmatic lung and bronchial tissue to a specific antigen. *Lancet*, 261, 376, 1951.
26. *Sheard, P., Killingback, P. G. & Blair, A. M.*: Antigen induced release of histamine and SRS-A from human lung passively sensitized with reaginic serum. *Nature*, 216, 283, 1967.
27. *Spoujitch, V.*: The complexity of allergic reactions. *Acta Allergol.* 15, suppl. 7, 112, 1960.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.