

# Mécanismes immunologiques de la désensibilisation

A. TSICOPOULOS, H. AKOUM, A.-B. TONNEL

## RÉSUMÉ

Les mécanismes immunologiques sous-tendant l'efficacité de la désensibilisation spécifique ont suscité de nombreuses études. Diverses modifications ont été observées telles une baisse des IgE spécifiques, une augmentation des anticorps IgG bloquants, une baisse de la réactivité des cellules effectrices que sont les mastocytes, basophiles et éosinophiles. L'intervention de cellules régulatrices lymphocytaires suppressives a également été mise en évidence. Aucune de ces modifications, considérée séparément ne permet d'expliquer les mécanismes d'action de la désensibilisation. La démonstration récente que la désensibilisation permet de changer la polarisation Th-2 observée dans les réactions allergiques vers un profil de type Th-1 a permis d'unifier sous un même concept les observations précédentes. Ainsi la diminution d'IL-4 empêcherait le switch isotypique vers l'IgE, et favoriserait la production d'IgG. L'anergie des cellules Th-2 entraînerait une baisse de la réactivité des mastocytes et des éosinophiles. L'induction de cellules de type 1 spécifiques de l'allergène, notamment CD8<sup>+</sup>, productrices d'IFN- $\gamma$ , expliquerait les effets suppresseurs précédemment décrits. Cependant les déterminismes de ce changement de polarisation ne sont pas connus, et la corrélation avec l'efficacité clinique reste à être évaluée.

**MOTS-CLÉS :** Désensibilisation spécifique – Mécanismes immunologiques.

## SUMMARY

**Immunological mechanisms of desensitization.** – The immunological mechanisms underlying the efficacy of specific desensitization have been the subject of many studies. Various modifications have been observed, such as a fall in specific IgE, a rise in IgG blocking antibodies, a fall in effector cell reactivity affecting mast cells, basophils and eosinophils. The role of suppressor lymphocyte regulatory cells has also been demonstrated. None of these modifications, on its own, is able to explain the mechanisms of action of desensitization. The recent demonstration that desensitization is able to change Th-2 polarization observed in allergic reactions to a Th-1 type profile has allowed previous observations to be combined into a single concept. The reduction of IL-4 appears to prevent the isotypic switch to IgE and promotes the production of IgG. The anergy of Th-2 cells would induce a reduction of mast cell and eosinophil reactivity. The induction of type 1 allergen-specific cells, especially CD8<sup>+</sup>, producing IFN- $\gamma$ , would account for the previously reported suppressor effects. However, the precise mechanisms of this change of polarization are unknown, and the correlation with clinical efficacy has yet to be evaluated.

**KEY-WORDS :** Specific desensitization – Immunological mechanisms.

## INTRODUCTION

La désensibilisation consiste en l'administration de doses croissantes d'allergène permettant d'obtenir un état de tolérance immunologique conduisant à l'obtention d'une tolérance clinique vis-à-vis d'une exposition allergénique naturelle.

Encore contestée dans certaines indications, notamment l'asthme [72], la désensibilisation reste un traitement de choix dans certaines situations telle que l'hypersensibilité aux venins d'hyménoptères [40]. Bien qu'introduite dès 1911 par Noon [70], la désensibilisation spécifique reste toujours fondée sur des données empiriques.

Service de Pneumo-Immuno-Allergologie, Hôpital Calmette et U416, Institut Pasteur de Lille, BP 245, 59019 LILLE Cedex.

Reçu le 2 avril 1997. Accepté le 13 mai 1997.

Tirés à part : Dr A. Tsiopoulos (même adresse).

TSICOPOULOS A., AKOUM H., TONNEL A.-B. – Mécanismes immunologiques de la désensibilisation. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, 37 (6), 757-766.

Malgré les quelques 85 années de recul, les mécanismes d'action de la désensibilisation restent encore relativement obscurs. D'autres données ont récemment éclairé sous un jour nouveau les modifications immunologiques associées à l'efficacité de ce traitement. Dans cet article nous nous proposons de passer en revue l'ensemble des mécanismes humoraux et cellulaires qui ont été évoqués pour expliquer l'effet bénéfique de la désensibilisation en insistant plus particulièrement sur les données récentes mettant en jeu le concept de polarisation Th-1/Th-2.

## MÉCANISMES HUMORAUX DE LA DÉSENSIBILISATION

### Les anticorps de classe IgE

Les manifestations d'hypersensibilité immédiate sont médiées par les anticorps de classe IgE qui vont permettre l'interaction de l'allergène avec les mastocytes et les basophiles aboutissant à la libération de médiateurs responsables des manifestations cliniques immédiates. Très rapidement les auteurs se sont intéressés à l'évolution des IgE au cours de la désensibilisation. Dès 1940 l'on savait que la désensibilisation entraînait à long terme une diminution de l'activité « réaginique » (l'IgE n'avait pas encore été découverte) [54] du sérum, à l'époque évaluée par la réaction de Prausnitz-Kustner (transfert passif *in vivo* de sérum de sujet allergique). Une atténuation de l'augmentation saisonnière des anticorps réaginaires observée en période pollinique avait été également retrouvée chez les sujets désensibilisés [74]. L'identification de l'IgE comme principale réagine chez l'homme fut rapidement suivie par la mise au point de dosages d'IgE totales et spécifiques qui confirmèrent les données initiales [24, 51]. De nombreuses études ont alors suivi essayant de corréler l'efficacité clinique à cette baisse des IgE, ce qui a été dans l'ensemble assez décevant [71]. De plus cette diminution n'intervient qu'à long terme : en effet on a, à l'inverse, une augmentation des IgE spécifiques pendant les premiers mois suivant l'instauration de la désensibilisation. S'il existe bien une diminution des IgE spécifiques à long terme, celle-ci est toujours postérieure à l'amélioration clinique [62]. Alternativement il pourrait y avoir des changements fonctionnels de l'IgE non reflétés par les concentrations sériques. Une seule étude est en faveur de cette hypothèse. Ainsi le relargage d'histamine par les basophiles est diminué pendant la phase précoce de la désensibilisation, alors que l'on constate une augmentation de l'IgE fixée aux cellules [57].

### Les anticorps bloquants

Très vite, il est apparu que le sérum de patients désensibilisés contenait des facteurs capables d'inhiber la réaction de Prausnitz-Kustner ou le relargage d'histamine induit par la stimulation allergénique de leucocytes sensibilisés [54]. La présence de ces anticorps bloquants a été mise en évidence dans la désensibilisation aux pollens [93], aux acariens [50] et aux venins d'hyménoptères [28] où ces Ac sont de classe IgG. Des Ac bloquants de classe IgA ont été également rapportés au niveau de sécrétions nasales de patients désensibilisés aux pollens [80] et au niveau des cellules mononucléées périphériques de sujets désensibilisés aux acariens [91]. Une certaine corrélation avec l'amélioration clinique a surtout été observée dans le cadre de la désensibilisation aux venins d'hyménoptères. Sur une cohorte de 109 patients, un taux d'IgG spécifiques supérieur à 3 µg/ml était prédictif d'un faible pourcentage de réactions systémiques lors d'une piqûre ultérieure (1,6 %) alors qu'un taux inférieur était associé avec un plus fort pourcentage de réactions systémiques (16 %) [28]. Cependant certaines études ne retrouvent pas cette corrélation entre taux d'IgG et protection vis-à-vis d'une piqûre d'insecte [25, 65]. L'importance des sous-classes avait également été invoquée avec un rapport IgG1/IgG4 élevé corrélant avec l'efficacité de la désensibilisation [19]. À l'inverse, d'autres études ont montré une association entre augmentation des IgG4 et amélioration clinique [68, 98]. Le mécanisme d'action invoqué était celui de la capture antigénique de Patterson avec une compétition sélective entre IgE et IgG spécifiques pour l'allergène. En fait il a été montré récemment chez la souris que les IgG induisent une diminution de l'activation mastocytaire IgE-dépendante par un mécanisme d'inhibition par l'intermédiaire du récepteur FcγRII [16, 95]. La co-ligation du FcεRI au FcγRII par un ligand multivalent rend les mastocytes anergiques. La corrélation entre amélioration des symptômes cliniques et taux d'IgG spécifiques reste cependant faible [9]. En pratique courante, le suivi clinique des patients sur le taux d'IgG spécifiques est décevant et n'est presque plus utilisé.

### Les anticorps anti-idiotypes (AAI)

Quand un antigène est introduit dans l'organisme, il va activer un réseau cellulaire conduisant à la production d'anticorps. Chaque anticorps comporte au niveau de sa région variable des idiotypes pouvant eux-même donner lieu à une réponse anticorps (appelés AAI de 2<sup>e</sup> génération). Lorsque ces anticorps sont dirigés contre le site de reconnaissance de l'antigène, ils vont alors former ce que l'on appelle l'image interne de l'anti-

gène et pouvoir se fixer en lieu et place de l'antigène au niveau de cellules porteuses d'un récepteur pour cet antigène. Il a pu être montré que ces AAI peuvent diminuer la synthèse d'IgE [5, 92]. Plusieurs études ont évalué l'induction de ces AAI au cours de la désensibilisation [7, 14, 32]. La plupart des travaux montrent une augmentation de ces anticorps qui est cependant relativement tardive survenant entre 6 et 10 mois après le début de la désensibilisation. Certains autres ne retrouvent pas d'autoanticorps anti IgE après désensibilisation [46]. La corrélation entre la présence d'AAI et l'efficacité de la désensibilisation n'est pas établie.

## MÉCANISMES CELLULAIRES DE LA DÉSENSIBILISATION

La réaction immédiate IgE-dépendante faisant intervenir les mastocytes et les basophiles est souvent suivie d'une réaction retardée survenant 6 à 10 heures plus tard. Un afflux de cellules inflammatoires est alors observé avec en particulier recrutement de cellules effectrices (éosinophiles et neutrophiles), et de cellules immunorégulatrices que sont les lymphocytes. Les lymphocytes T stimulés par l'intermédiaire de leur récepteur à l'antigène vont libérer des substances immunomodulatrices capables d'activer les cellules effectrices. Celles-ci vont à leur tour libérer un certain nombre de médiateurs qui vont contribuer à la pérennisation de l'inflammation et aux dommages tissulaires locaux.

L'effet de la désensibilisation sur les réactions retardées a été étudié au niveau cutané [69, 79] et au niveau bronchique [106]. Il a pu être montré dans les deux cas une diminution voire une abolition complète de la réaction retardée après stimulation allergénique chez 2/3 des patients traités. Cependant si la désensibilisation est arrêtée précocement (après un an), la réaction retardée revient à son niveau de base d'avant traitement [107]. Par ailleurs une diminution significative de l'hyperréactivité bronchique non spécifique a été observée chez des patients asthmatiques désensibilisés au chat [33, 77].

L'ensemble des cellules effectrices et régulatrices impliquées dans les réactions IgE-dépendantes ont été évaluées individuellement comme cible potentielle d'action de la désensibilisation.

### Les cellules effectrices

#### *Les mastocytes et basophiles*

Porteuses du récepteur de forte affinité pour l'IgE, les mastocytes et les basophiles sont les premières cellules à entrer en contact avec l'allergène.

Quand l'allergène interagit avec les IgE spécifiques liées à la cellule, des substances biologiquement actives telles que l'histamine, certaines cytokines, les prostaglandines ou les leucotriènes sont relarguées à partir de la membrane phospholipidique et des granules des mastocytes et basophiles. Ces substances augmentent la perméabilité vasculaire, la contraction des fibres musculaires lisses et le recrutement de cellules inflammatoires.

L'effet de la désensibilisation sur la réaction immédiate IgE-dépendante a été évalué au niveau des tests cutanés. Un certain nombre d'études retrouvent une baisse de la réactivité cutanée après désensibilisation à des allergènes variés [10, 77, 104, 108, 109] cependant que d'autres n'observent pas de changements [45]. Dans des études effectuées contre placebo, la désensibilisation aux pollens induit une diminution des médiateurs d'origine mastocytaire recueillis par lavage nasal après test de provocation nasale à l'allergène [41], notamment de la prostaglandine D<sub>2</sub>, de l'histamine, des dérivés des kinines et de la TAME estérase, parallèlement à l'amélioration du score clinique. Ces effets pourraient être liés à la diminution significative du nombre de mastocytes au niveau de la muqueuse nasale qui a été observée 3 à 6 mois après désensibilisation [78]. En ce qui concerne les basophiles du sang circulant, les études sont plus contradictoires, avec des effets inhibiteurs ou non de l'histaminolibération variables selon les études [56, 75]. Il semblerait qu'il y ait une diminution de l'histamine totale libérée par les basophiles, peut-être par diminution du nombre des basophiles, sans que la désensibilisation n'altère la réactivité du basophile en terme de pourcentage d'histaminolibération induit par l'allergène [43, 94].

#### *Les neutrophiles et éosinophiles*

Les neutrophiles et les éosinophiles ont été impliqués dans les réactions retardées associées à l'asthme [17, 67], et les éosinophiles à la sévérité de l'asthme [8]. Les médiateurs éosinophiliques (protéines cationiques) ont été impliqués dans les dommages épithéliaux [26]. Les éosinophiles possèdent un récepteur de faible et de forte affinité pour l'IgE [13, 90] et sont capables de sécréter un grand nombre de cytokines proinflammatoires contribuant à la chronicité de la réaction allergique.

Dans une étude contre placebo étudiant 28 patients allergiques aux acariens, la désensibilisation par le principe actif s'accompagnait d'une diminution de l'activité chimioattractante pour les neutrophiles (NCA) des sérums de patients [61]. Ces résultats ont été confirmés dans un autre travail chez des patients désensibilisés aux pollens

de bouleau, où de façon concomitante, était également retrouvée une abolition de l'activité chimiotactique sérique vis-à-vis des éosinophiles lors de la saison pollinique par rapport à un groupe non traité [82]. La désensibilisation s'accompagne aussi d'une diminution du nombre d'éosinophiles lors de la saison pollinique que ce soit au niveau du lavage bronchoalvéolaire [81] ou du lavage nasal de sujets traités par rapport à des sujets non traités [27].

### *Les plaquettes*

Les plaquettes sanguines par le biais de leur récepteur de faible [42] et de forte affinité pour l'IgE participent aux réactions allergiques. Après stimulation par l'allergène, elles relarguent des médiateurs cytotoxiques et des métabolites de l'oxygène. Chez des patients sensibles aux venins d'hyménoptères, la désensibilisation aboutit à une perte de la réactivité plaquettaire spécifique de l'allergène [102]. Cette déactivation plaquettaire peut être reproduite par l'adjonction de sérums de sujets désensibilisés mais n'est pas liée à la présence d'anticorps bloquants de type IgG [103].

### *Divers*

Certains médiateurs sont libérés par de nombreux types cellulaires comme les Histamine Releasing Factors (HRF) produits par les cellules mononucléées, les macrophages pulmonaires, les neutrophiles et les plaquettes. Ils agissent sur les mastocytes et basophiles en provoquant une libération d'histamine. On sait actuellement que ces HRF appartiennent en majorité à la famille des chimiokines, médiateurs de petit poids moléculaire qui constituent également de puissants facteurs chimioattractants vis-à-vis des monocytes (tel le MCP-1), neutrophiles (tel l'IL-8), lymphocytes et éosinophiles (tel le RANTES). Au cours de la désensibilisation, plusieurs études effectuées en double aveugle contre placebo ont montré une diminution de la production spontanée et induite par l'allergène de ces HRF par les cellules mononucléées du sang circulant pendant la saison pollinique [12, 47]. Récemment il a été montré que le MCP-1 et le RANTES, qui sont de puissants HRF, sont diminués après désensibilisation aux acariens [37]. Le Platelet Activating Factor (PAF), impliqué dans l'hyperréactivité bronchique non spécifique et dans le recrutement des éosinophiles, est diminué dans le plasma d'enfants présentant une amélioration du score clinique et médicamenteux de plus 75 % après désensibilisation aux acariens, et ce par rapport à des sujets non traités ou traités mais non efficacement [38].

## **Les lymphocytes T immunorégulateurs**

La reconnaissance, par le récepteur pour l'antigène des lymphocytes T, de complexes peptide/molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) déclenche une série de signaux intracellulaires entraînant la sécrétion par les lymphocytes T de différentes cytokines possédant des activités pleiotropes et permettant la différenciation, l'expansion et l'activation de diverses populations cellulaires. Les molécules CD4 et CD8 sont exprimées de manière mutuellement exclusive à la surface des lymphocytes T matures. La sous-population CD4<sup>+</sup> correspond aux cellules T helper et interagit avec le CMH de classe II alors que les CD8<sup>+</sup> sont cytotoxiques et interagissent avec le CMH de classe I.

### *Diminution de la réactivité lymphocytaire T à l'allergène*

L'interaction de l'antigène avec son récepteur spécifique au niveau du lymphocyte T (TCR) va entraîner une expansion clonale de celui-ci. Après désensibilisation vis-à-vis de pneumallergènes ou de venins d'hyménoptères, on constate une diminution de la prolifération lymphocytaire T antigène-spécifique, voire une abolition complète [35, 49, 105]. Cette tolérance lymphocytaire T précoce est spécifique des épitopes T de la molécule allergénique [1] mais n'est pas accompagnée d'une tolérance lymphocytaire B ce qui correspond aux données de la littérature montrant que dans les premiers mois après désensibilisation, la synthèse d'IgE n'est pas diminuée mais au contraire augmentée. Pour induire une réponse antigène-spécifique, les lymphocytes T doivent recevoir deux signaux de la cellule présentatrice d'antigène (CPA). Le premier consiste en l'interaction entre le TCR et l'antigène associé au CMH ; le deuxième est constitué par l'interaction de cosignaux additionnels entre les deux cellules. Si l'antigène est présenté en l'absence de ces signaux costimulateurs, une a-réactivité des lymphocytes T spécifiques de l'antigène est induite, conduisant à un mécanisme de tolérance. Un de ces signaux est représenté par les couples CD86/CD80:CD28/CTLA4 exprimés respectivement sur les CPA et les lymphocytes T [52]. Il a été montré *in vitro* que la stimulation par de fortes doses de peptide d'acarien induit une abolition de la prolifération des lymphocytes T allergène-spécifiques qui est associée à une forte baisse de l'expression de CD28 [48]. Cependant aucune diminution d'expression de CD28 n'a été retrouvée *ex vivo* sur les lymphocytes de patients désensibilisés aux venins d'hyménoptères [100].

### Les sous-populations LcT au cours de la désensibilisation

Afin de déterminer le type de sous-population T impliqué, diverses études ont évalué les variations de phénotype de surface des lymphocytes T au cours de la désensibilisation. La plupart des études n'ont pas montré de modification du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> ou CD8<sup>+</sup> au niveau du sang périphérique ou du lavage broncho-alvéolaire [20, 83, 97]. Par contre lorsque ces sous-populations sont évaluées sur le plan fonctionnel en termes de prolifération spécifique de l'antigène, on note après désensibilisation une diminution de la réactivité des CD4<sup>+</sup> et inversement une augmentation de la réactivité des CD8<sup>+</sup> vis-à-vis de l'allergène [36].

Lors de la désensibilisation accélérée au venin d'Hyménoptères, il a été observé une variation inverse de deux sous-populations CD4<sup>+</sup>, avec une augmentation des CD4<sup>+</sup>CD45R<sup>+</sup> correspondant à une population ayant une fonction suppressive et une diminution des CD4<sup>+</sup>CDw29<sup>+</sup> correspondant à une population ayant une fonction helper [97]. Ces modifications phénotypiques apparaissaient précocement au 3<sup>e</sup> jour de la désensibilisation pour disparaître au bout de deux semaines.

### Génération de cellules T suppressives

Dans les années 80, il a été postulé que l'un des mécanismes majeurs de la désensibilisation était lié à la génération de cellules T suppressives. La première étude publiée, montra qu'après désensibilisation à l'ambrosia, des cellules suppressives spécifiques de l'allergène étaient capables d'inhiber la prolifération lymphocytaire allergène-spécifique [85]. Ces données furent confirmées par Nagaya qui montra que la sous-population suppressive appartenait aux cellules T CD8<sup>+</sup> [66]. Les CD8<sup>+</sup> ont également été impliqués dans l'effet sur la synthèse d'IgE *in vitro*. En effet la déplétion des cellules CD8<sup>+</sup> aboutit à une augmentation de la synthèse d'IgE *in vitro* chez des patients désensibilisés à l'ambrosia alors qu'elle n'a aucun effet chez des patients avant traitement [96]. Enfin un dernier exemple est représenté par l'abolition de l'activation plaquettaire après désensibilisation au venin qui est elle aussi liée à un facteur inhibiteur produit par les T CD8<sup>+</sup> [101].

Cette notion de cellules suppressives a été ensuite rejetée par les immunologistes qui y voyaient un artefact de laboratoire. Ce concept est actuellement replacé dans le contexte de la polarisation Th-1/Th-2, où l'on admet qu'il existe un équilibre entre ces deux sous-populations mutuellement inhibitrices l'une de l'autre.

## LE CONCEPT DE POLARISATION Th-1/Th-2

### Généralités

En 1986, Mosmann et coll. [64] ont mis en évidence chez la souris deux sous-populations de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> helper, les Th-1 et les Th-2 identifiables par leur profil de sécrétion de cytokines. Les Th-1 synthétisent de l'IL-2, de l'IFN- $\gamma$  et du TNF $\beta$  tandis que les Th-2 produisent de l'IL-4, de l'IL-5, de l'IL-6, de l'IL-10 et de l'IL-13. Ces deux sous-populations sécrètent également de l'IL-3 et du GM-CSF et dérivent d'une sous-population commune Th-0 qui sécrète l'ensemble des cytokines précédemment citées. Ces différences dans le profil de sécrétion de cytokines induisent une dichotomie fonctionnelle. En effet, les cytokines de type Th-1, notamment l'IFN- $\gamma$ , activent les macrophages et les cellules cytotoxiques et sont impliquées dans les réactions d'hypersensibilité de type retardé. La coopération entre cellules B et Th-1 favorise la production d'IgG. A l'inverse, les Th-2 favorisent la différenciation et l'activation des éosinophiles, notamment par l'IL-5, la synthèse d'immunoglobulines par l'IL-6, et la commutation isotypique des lymphocytes B vers la synthèse d'IgE par l'IL-4 et l'IL-13 et sont impliquées dans les réactions inflammatoires IgE-dépendantes. Ces deux sous-populations s'antagonisent mutuellement : l'IFN- $\gamma$  inhibe la prolifération des cellules Th-2 alors que l'IL-10 et l'IL-4 inhibent la production des cytokines par les cellules Th-1. Ainsi en fonction de la prédominance de l'une ou de l'autre de ces sous-populations, la réponse immunitaire va s'orienter fonctionnellement de façon différente. Citons l'exemple de l'infection à *Leishmania major* où la susceptibilité ou la résistance de différentes souches de souris à l'infection est corrélée à la production respectivement de cytokines de type Th-1 ou Th-2 [34]. L'orientation d'une réponse vers un type Th-1 ou Th-2 dépend d'un grand nombre de facteurs dont nous ne donnerons que quelques exemples. L'un des plus importants est constitué par l'environnement en cytokines au moment de la présentation de l'antigène, ainsi l'IL-12 est essentielle pour la différenciation en Th-1 et l'IL-4 pour les Th-2. Citons aussi les modifications observées en fonction des cellules présentatrices d'antigène, du CMH, de la dose d'antigène, de la structure peptidique, des molécules de costimulation qui peuvent toutes influencer le type de profil obtenu [53].

Chez l'homme, la situation n'est pas aussi tranchée et est plus nuancée que chez la souris, et ce n'est que vers les années 90 qu'a commencé à apparaître la notion d'une certaine polarisation

des réponses immunitaires en fonction de la pathologie. Ainsi la réaction d'hypersensibilité de type retardée cutanée induite par la tuberculine s'accompagne d'un profil préférentiel de type Th-1 [99], alors que l'asthme, la dermatite atopique et la rhinite allergique s'accompagnent d'un profil préférentiel de type Th-2 [22, 29, 84]. Le problème est encore compliqué par le fait que les lymphocytes T ne sont pas les seules cellules à sécréter des cytokines de type Th-2 : les mastocytes et les éosinophiles sécrètent aussi de l'IL-4 et de l'IL-5 [11, 18, 63]. L'expression du profil de type Th-2 dans l'allergie est en accord avec les effets observés, à savoir l'activation des mastocytes, des éosinophiles et des lymphocytes B sécréteurs d'IgE.

### Application à la désensibilisation

À la lumière de ces travaux, la question s'est posée de savoir si la désensibilisation pouvait réorienter la réponse Th2 vers une réponse Th1. Des premières expériences effectuées *in vitro* ont montré qu'un tel switch pouvait être obtenu en stimulant des clones spécifiques de Der p 1 par de fortes doses de peptide, par analogie avec la désensibilisation [76]. Puis il a été montré que chez des sujets désensibilisés aux pollens de graminées, l'injection intradermique de l'allergène modifiait le profil de réponse cutanée avec induction d'ARN messenger codant pour l'IFN- $\gamma$  et l'IL-2 sans modification d'expression d'IL-4 et d'IL-5 par rapport aux biopsies prélevées avant désensibilisation [109]. Le même profil est retrouvé au niveau nasal [21]. Une diminution d'IL-4 sécrétée par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> circulants a également été rapportée chez des sujets rhinitiques désensibilisés aux graminées par rapport à un groupe non traité, mais là sans modification de l'IFN- $\gamma$  [87]. C'est dans la désensibilisation aux venins d'Hyménoptères que les résultats sont le plus tranchés avec la mise en évidence dans des travaux concordants d'une baisse de la production et de l'expression d'ARN messenger pour l'IL-4 et l'IL-5 et d'une augmentation de la production et de l'expression d'ARN messenger pour l'IFN- $\gamma$  [3, 44, 60]. L'IL-12, cytokine induisant la différenciation Th-1, a également été retrouvée au niveau de biopsies cutanées obtenues après stimulation allergénique chez des sujets désensibilisés [30].

Les modifications observées au cours de la désensibilisation peuvent donc être expliquées dans le cadre de l'induction d'une polarisation de type Th-1. La diminution d'IL-4 va empêcher le switch isotypique vers l'IgE et favoriser la production d'IgG. La diminution de l'IL-5 va entraîner une baisse de la différenciation, activation, et

recrutement des éosinophiles. La diminution de la synthèse d'IgE et des cytokines de type Th2 vont également retentir au niveau mastocytaire en diminuant leur activation. L'activation des cellules CD8<sup>+</sup> pourrait également intervenir dans le phénotype de type 1. On sait en effet que ces cellules sont productrices de cytokines et peuvent également être de phénotype 1 ou 2 [15, 23]. La production d'IFN- $\gamma$  par les CD8<sup>+</sup> allergène-spécifiques expliquerait l'inhibition de prolifération des cellules allergène-spécifiques de type Th-2 et l'inhibition de la synthèse d'IgE observée *in vitro*. Il est intéressant de noter que dans l'étude qui n'avait pas retrouvé de baisse d'IFN- $\gamma$  après désensibilisation [87], cette sécrétion avait été étudiée sur des cellules périphériques déplétées en CD8<sup>+</sup>. L'anergie des lymphocytes Th-2 entraînant une baisse de la réactivité des cellules cibles va de même diminuer la production de cytokines de type Th-2 produites par les éosinophiles et les mastocytes contribuant à l'extinction générale de la réponse de type Th-2.

On ne connaît pas actuellement les facteurs amenant à la modification de la polarisation Th-2 vers Th-1 au cours de la désensibilisation, on peut cependant penser que la dose d'antigène [88] et la voie d'injection cutanée favoriseraient l'interaction avec les cellules professionnelles présentatrices d'antigène que sont les cellules dendritiques, et induiraient une production d'IL-12 [55]. De plus les faibles doses injectées au début de la désensibilisation pourraient faciliter l'induction de l'anergie des cellules Th-2 [89].

Bien que l'hypothèse Th-1/Th-2 soit séduisante pour expliquer les modifications immunologiques induites par la désensibilisation, des études sont nécessaires pour les corrélérer à l'efficacité clinique.

### LE CAS PARTICULIER DES DÉSENSIBILISATIONS ACCÉLÉRÉES

Si cette corrélation est établie dans le futur, il n'en reste pas moins vrai que ces modifications peuvent expliquer l'amélioration à long terme, mais pas la tolérance clinique très précoce que l'on observe notamment dans les protocoles de désensibilisation accélérée. Certains protocoles dans le cadre de la désensibilisation aux venins d'Hyménoptères permettent actuellement d'atteindre une dose protectrice en 3h30 [4]. Cette tolérance clinique ne peut être expliquée par des phénomènes de régulation lymphocytaire qui prennent du temps à s'établir mais doit plutôt être liée à des mécanismes de type pharmacologique empêchant les cellules effectrices de libérer leur médiateurs anaphylactogènes. Le mastocyte et le

basophile représentent donc une cible de choix. Une étude récente a évalué la réactivité basophile après désensibilisation aux venins réalisée en 3 h 30 [43]. Si une certaine déplétion en histamine et en leucotriène C4 est observée, la réactivité des basophiles à un stimulus IgE-dépendant n'est pas affectée par la désensibilisation. Il vient d'être récemment montré, dans la désensibilisation au venin en 3 h 30 que des mécanismes indépendants de l'IgE impliquant les chimiokines peuvent intervenir de façon précoce. Les chimiokines sont de puissants activateurs des basophiles et induisent un relargage d'histamine. A la fin d'une désensibilisation sur 3 h 30, on constate que certaines chimiokines telles le RANTES et le MCP-3 ne sont plus capables d'induire cette histaminolibération [2]. Cette inhibition est liée à une désensibilisation pharmacologique des récepteurs basophiliques pour ces chimiokines par du RANTES libéré par les plaquettes au cours du rush. Lorsque l'on évalue la production de chimiokines par les cellules mononucléées, une augmentation de production et d'expression de l'ARN messager pour le RANTES est également observée 24 heures après la fin du rush, alors que, 45 jours après l'initiation du rush, on constate une diminution générale des chimiokines (RANTES, IL-8 et MCP-1). La désensibilisation accélérée induit donc un relargage immédiat de RANTES par les plaquettes, qui désensibilise les basophiles au RANTES, ce qui pourrait empêcher le relargage d'histamine induit par la production plus tardive

de RANTES par les cellules mononucléées. Ce mécanisme constitue un début d'explication à la tolérance clinique observée pendant les premières heures des désensibilisations accélérées.

## CONCLUSION

Bien qu'utilisée depuis des dizaines d'années, la désensibilisation ne commence à être mieux comprise sur le plan mécanistique que depuis peu de temps. L'éclairage nouveau de ses mécanismes immunologiques ouvre la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques visant à réorienter la réponse immune vers un profil de type Th-1. L'utilisation de peptides reconnaissant des épitopes T permettrait d'éviter la stimulation mastocytaire et d'orienter directement la réponse vers un profil Th-1. Un essai vient d'être réalisé récemment avec des peptides de l'allergène du chat Fel d 1. Mais si le traitement est efficace, des réactions adverses apparaissent néanmoins [73]. Citons également d'autres essais tels que l'injection d'IFN- $\gamma$  qui semble peu efficace sauf dans la dermatite atopique [6, 31], les récepteurs solubles de l'IL-4 [86], les anti-IL-5 [59] ou à plus long terme l'utilisation d'IL-12 [58]. Mais, d'autres approches utilisant le génie génétique et visant à induire une forte réponse Th-1 pourraient aussi être envisagées telles que l'insertion d'allergènes dans des vecteurs bactériens ou viraux [39].

## RÉFÉRENCES

- Akdis C.A., Akdis M., Blesken T., Wymann D., Alkan S., Müller U., Blaser K. – Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 *in vitro*. *J. Clin. Invest.*, 1996, 98, 1676-1683.
- Akoum H., Duez C., Vorng H., Wallaert B., Tonnel A.B., Tscipoulos A. – Rush venom immunotherapy induces *in vivo* basophil desensitization to RANTES (*soumis*, 1997).
- Akoum H., Tscipoulos A., Vorng H., Wallaert B., Dessaint J.P., Joseph M., Hamid Q., Tonnel A.B. – Venom immunotherapy modulates IL-4 and IFN- $\gamma$  mRNA expression of peripheral T lymphocytes. *Immunology*, 1996, 87, 593-598.
- Birnbaum J., Charpin D., Vervloet D. – Rapid hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 226-230.
- Blaser K., Nakagawa T., De Weck A. – Suppression of anti-hapten IgE and IgG antibody responses by isologous anti-idiotypic antibodies against purified anti-carrier (ovalbumine) antibodies in Balb/c mice. *J. Immunol.*, 1981, 126, 1180-1184.
- Boguniewicz M., Schneider L.C., Milgrom H., Newell D., Kelly N., Tam P., Izu A.E., Jaffe H.S., Bucalo L.R., Leung D.Y.M. – Treatment of steroid-dependent asthma with recombinant interferon-gamma. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 785-790.
- Bose R., Marsh D.G., Delespessie G. – Anti-idiotypes to anti-Lol p I (rye) antibodies in allergic and non allergic individuals. Influence of immunotherapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1986, 66, 231-238.
- Bousquet J., Chanez P., Lacoste J.Y., Barneon G., Simony-Lafontaine J., Godard P., Michel F.B. – Eosinophilic inflammation in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 1033-1039.
- Bousquet J., Hejjaoui A., Michel F.B. – Specific immunotherapy in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 292-305.
- Bousquet J., Hejjaoui A., Skassa-Brociek W., Guerin B., Maasch H.J., Dhivert H., Michel F.B. – Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 80, 591-598.
- Bradding P., Feather I.H., Howarth P.H., Mueller R., Roberts J.A., Britten K., Bews J.P.A., Hunt T.C., Okayama Y., Heusser C.H., Bullock G.R., Church M.K., Holgate S.T. – Interleukin-4 is localized to and released by human mast cells. *J. Exp. Med.*, 1992, 176, 1381-1386.
- Brunet C., Bedard P.M., Lavoie A., Jobin M., Hebert J. – Allergic rhinitis to ragweed pollen. II. Modulation of histamine-releasing factor production by specific immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 87-94.
- Capron M., Capron A., Dessaint J.P., Johansson S.G.O., Prin L. – Fc receptors for IgE on human and rat eosinophils. *J. Immunol.*, 1981, 126, 2087-2092.
- Castracane J.M., Rocklin R.E. – Detection of human auto-anti-idiotypic antibodies (Ab2) II. Generation of Ab2 in atopic patients undergoing allergen immunotherapy. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1988, 86, 295-302.
- Croft M., Carter L., Swain S.L., Dutton R.W. – Generation of polarized antigen-specific CD8 effector populations: reciprocal action of IL-4 and IL-12 in promoting type 2 versus type 1 cytokine profiles. *J. Exp. Med.*, 1994, 180, 1715-1728.

16. Daëron M., Latour S., Malbec O., Espinosa E., Pina P., Pasmans S., Fridman W.H. – The same tyrosine-based inhibition motif, in the intracytoplasmic domain of FcγRIIB, regulates negatively BCR, TCR-, and Fc-dependent cell activation. *Immunity*, 1995, 3, 635-646.
17. De Monchy J.G.R., Kaufman H.F., Venge P., Koëter G.H., Jansen H.M., Sluiter H.J., De Vries K. – Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1985, 131, 373-376.
18. Desrumeaux P., Janin A., Colombel J.F., Prin L., Plumas J., Emilie D., Torpier G., Capron A., Capron M. – Interleukin-5 messenger RNA expression by eosinophils in the intestinal mucosa of patients with coeliac disease. *J. Exp. Med.*, 1992, 175, 293-296.
19. Djurup R. – The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen specific immunotherapy. *Allergy*, 1985, 40, 469-486.
20. Dominguez M.A., Sanz M.L., Lobera T., Dehling A. – T helper and T suppressor subpopulation in pollinosis. Effect of specific immunotherapy. *Allergol. Immunopathol.*, 1983, 11, 415-419.
21. Durham S.R., Sun Ying, Varney V.A., Jacobson M.R., Sudderick R.M., Mackay I.S., Kay A.B., Hamid Q. – Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4<sup>+</sup> T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing mRNA for interferon-γ. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 97, 1356-1365.
22. Durham S.R., Ying S., Varney V.A., Jacobson M.R., Sudderick R.M., Mackay I.S., Kay A.B., Hamid Q.A. – Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5 and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J. Immunol.*, 1992, 148, 2390-2394.
23. Erard F., Wild M.T., Garcia-Sanz J.A., Le Gros G. – Switch of CD8 T cells to noncytolytic CD8-CD4<sup>+</sup> cells that make Th2 cytokines and help B cells. *Science*, 1993, 260, 1802-1805.
24. Evans R., Pence H., Kaplan H., Rocklin R.E. – The effect of immunotherapy on humoral and cellular responses in ragweed hayfever. *J. Clin. Invest.*, 1976, 57, 1378-1385.
25. Ewan P.W., Deighton J., Wilson A.B., Lachmann P.J. – Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 647-660.
26. Frigas E., Gleich G.J. – The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 527-537.
27. Furin M.J., Norman P.S., Creticos P.S., Proud D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Naclerio R.M. – Immunotherapy decreases antigen-induced cell migration into the nasal cavity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 27-32.
28. Golden D.B., Lawrence I.D., Hamilton R.H., Kagey S.A., Valentine M.D., Lichtenstein L.M. – Clinical correlation of the venom-specific IgG antibody level during maintenance venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 90, 386-393.
29. Hamid Q., Boguniewicz M., Leung D.Y.M. – Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 870-875.
30. Hamid Q.A., Schotman E., Jacobson M.R., Walker S.M., Durham S.R. – Increases in IL-12 messenger RNA<sup>+</sup> cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99, 254-260.
31. Hanifin J., Schneider L.C., Leung D.Y.M. – Recombinant gamma interferon therapy for atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993, 28, 189-197.
32. Hebert J., Bernier D., Mourad W. – Detection of auto-anti-idiotypic antibodies to Lol p I (rye I) IgE antibodies in human sera by the use of murine idiotypes: levels in atopic and non atopic subjects and effects of immunotherapy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1990, 80, 413-419.
33. Hedlin G., Graff-Lonnevig V., Heilborn H., Lilja G., Norrönd K., Pegelow K., Sundin B., Lowenstein H. – Immunotherapy with cat and dog-dander extracts. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 955-964.
34. Heinzel F.P., Schoenhut D.S., Rerko R.M., Rosser L.E., Gately M.K. – Recombinant IL-12 cures mice infected with *Leishmania major*. *J. Exp. Med.*, 1993, 177, 1505-1509.
35. Hiratani H., Muto K., Oshiday H.O.S., Kasei M. – Lymphocyte responsiveness to *Dermatophagoides farinae* extract in mite-sensitive patients: effect of immunotherapy on cellular proliferative response and specific immunoglobulin E antibody. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1981, 68, 205-211.
36. Hsieh K.H. – Changes of lymphoproliferative responses of T cell subsets to allergen and mitogen after hyposensitization in asthmatic children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 34-40.
37. Hsieh K.H., Chou C.C., Chiang B.L. – Immunotherapy suppresses the production of monocyte chemotactic and activating factor and augments the production of IL-8 in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98, 580-587.
38. Hsieh K.H., Ng C.K. – Increased platelet-activating factor in children with acute asthmatic attacks and decreased *in vivo* and *in vitro* production of platelet activating factor after immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 650-657.
39. Hsu C.H., Chua K.Y., Tao M.H., Lai Y.L., Wu H.D., Huang S.H., Hsieh K.H. – Immunoprophylaxis of allergen-induced immunoglobulin E synthesis and airways hyperresponsiveness *in vivo* by genetic immunization. *Nature Med.*, 1996, 2, 540-544.
40. Hunt K.J., Valentine M.D., Sobotka A.K., Benton A.W., Amodio F.J., Lichtenstein L.M. – A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 299, 157-161.
41. Iliopoulos O., Proud D., Adkinson N.F., Creticos P.S., Norman P.S., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein L.M., Naclerio R.M. – Effects of immunotherapy on the early, late, and rechallenge nasal reaction to provocation with allergen: changes in inflammatory mediators and cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 855-866.
42. Joseph M., Capron A., Ameisen J.C., Capron M., Vorng H., Pancre V., Kusnier J.P., Auriault C. – The receptor for IgE on blood platelets. *Eur. J. Immunol.*, 1986, 16, 306-312.
43. Jutel M., Müller U.R., Fricker M., Rihs S., Pichler W.J., Dahinden C. – Influence of bee venom immunotherapy on degranulation and leukotriene generation in human blood basophils. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 1112-1118.
44. Jutel M., Pichler W.J., Skrbic D., Urwyler A., Dahinden C., Müller U.R. – Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN-γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. *J. Immunol.*, 1995, 154, 4197-4194.
45. Jutel M., Skrbic D.A., Pichler W.J., Müller U. – Ultra-rush bee venom immunotherapy does not reduce cutaneous wheal responses to bee venom and codeine phosphate. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 25, 1205-1210.
46. Kemeny D.M., Tomioka H., Tsutsumi A., Koike T., Lessof M.H., Lee T.H. – The relationship between anti-IgE auto-antibodies and the IgE response to wasp venom during immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 67-69.
47. Kuna P., Alam R., Kuzminska M.S., Rozniecki J. – The effect of preseasonal immunotherapy on the production of histamine-releasing factor (HRF) by mononuclear cells from patients with seasonal asthma: results of a double-blind placebo-controlled, randomized study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 816-824.
48. Lake R.A., O'Hehir R.E., Verhoef A., Lamb J.R. – CD28 mRNA rapidly decays when activated T cells are functionally anergized with specific peptide. *Int. Immunol.*, 1993, 5, 461-466.
49. Ledru E., Pestel J., Tsicopoulos A., Joseph M., Wallaert B., Tonnel A.B., Capron A. – Lymphocyte-mediated regulation of platelet activation during desensitization in patients with hymenoptera hypersensitivity. *Clin. Exp. Immunol.*, 1988, 73, 193-203.
50. Leynadier F., Abuaf N., Halpern G.M., M. M., Garcia-Duarte C., Dry J. – Blocking IgG antibodies after rush immunotherapy with mites. *Ann. Allergy*, 1986, 57, 325-329.
51. Lichtenstein L.M., Ishizaka K., Norman P.S., Sobotka A.K., Hill B.M. – IgE antibody measurements in ragweed hayfever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 472-482.
52. Linsley P.S., Clark E.A., Ledbetter J.A. – T-cell antigen CD28 mediates adhesion with B cells by interacting with activation antigen B7/BB-1. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1990, 87, 5031-5035.
53. Lord C.J.M., Lamb J.R. – Th2 cells in allergic inflammation: a target of immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 756-765.
54. Loveless M.H. – I. The presence of two antibodies related to the same pollen antigen in the serum of treated hay fever patients. *J. Immunol.*, 1940, 38, 25-37.

55. Macatonia S.E., Hosken N.A., Litton M., Vieira P., Hsieh C.S., Culpepper J.A., Wysocka M., Trinchieri G., Murphy K.M., O'Garra A. – Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.*, 1995, 154, 5071-5079.
56. Mahmood T., Wall H., Sobus S., Stechschulte D.J., Abdou N.I. – Modulation of venom-induced leukocyte histamine release by mononuclear cells: effect of venom immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1982, 70, 445-451.
57. Malling H.J., Stahl-Skov P. – Diagnosis and immunotherapy of mould allergy. VIII. Qualitative and quantitative estimation on IgE in Cladosporium immunotherapy. *Allergy*, 1988, 43, 228-238.
58. Marshall J.D., Secrist H., Dekruyff R.H., Wolf S.F., Umetsu D.T. – IL-12 inhibits the production of IL-4 and IL-10 in allergen-specific human CD4<sup>+</sup> T lymphocytes. *J. Immunol.*, 1995, 155, 111-117.
59. Mauser P.J., Pitman A., Witt A., Fernandez X., Zueder J., Kung T., Jones H., Watnick A.S., Egan R.W., Kreutner W., Adams G.K. – Inhibitory effect of the TRFK-5 anti IL-5 antibody in a guinea pig model of asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 1623-1627.
60. McHugh S.M., Deighton J., Stewart A.G., Lachmann P.J., Ewan P.W. – Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1995, 25, 828-838.
61. McHugh S.M., Ewan P.W. – Reduction of increased serum neutrophil chemotactic activity following effective hyposensitization in house dust mite allergy. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 327-334.
62. McHugh S.M., Lavelle B., Kemeny D.M., Patel S., Ewan P.W. – A placebo-controlled trial of immunotherapy with two extracts of *dermatophagoides pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 521-532.
63. Moqbel R., Ying S., Barkans J., Newman T.M., Kimmitt P., Wakelin M., Taborda-Barata L., Meng Q., Corrigan C.J., Durham S.R., Kay A.B. – Identification of messenger RNA for IL-4 in human eosinophils with granule localization and release of the translated product. *J. Immunol.*, 1995, 155, 4939-4947.
64. Mosmann T.R., Cherwinski H., Bond M.W., Giedlin M.A., Coffman R.L. – Two types of murine helper T cell clones. I. definition according to profile of lymphokine activities and secreted proteins. *J. Immunol.*, 1986, 136, 2348-2354.
65. Müller U.R., Helbling A., Bischof M. – Predictive value of venom-specific IgE, IgG, and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy*, 1989, 44, 412-418.
66. Nagaya H. – Induction of antigen-specific suppressor cells in patient with hayfever receiving immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 75, 388-394.
67. Nagy L., Lee T.H., Kay A.B. – Neutrophil chemotactic activity in antigen-induced late asthmatic reactions. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 497-501.
68. Nakagawa T., Kozeki H., Katagiri J., Fujita Y., Yamashita N., Miyamoto T., Skvaril F. – Changes of house dust mite-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies during immunotherapy in patients with perennial rhinitis. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1987, 82, 95-99.
69. Nish W.A., Charlesworth E.N., Davis T.L., Whisman B.A., Valtier S., Charlesworth M.G., Leiferman K.M. – The effect of immunotherapy on the cutaneous late phase response to antigen. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1994, 93, 484-493.
70. Noon L., Cantar B.C. – Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*, 1911, 1, 1572-1574.
71. Norman P.S. – Immunotherapy. *Prog. Allergy*, 1981, 32, 318-355.
72. Norman P.S., Barnes P.J. – Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 1225-1228.
73. Norman P.S., Ohman J.L., Long A.A., Creticos P.S., Gefter M.A., Shaked Z., Wood R.A., Eggleston P.A., Hafner K.B., Rao P., Lichtenstein L.M., Jones N.H., Nicodemus C.F. – Treatment of cat allergy with T-cell reactive peptides. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 1623-1628.
74. Norman P.S., Winklenwerder W.L., Lichtenstein L.M. – Immunotherapy of hay fever with ragweed antigen E : comparison of whole pollen extract and placebo. *J. Allergy*, 1968, 42, 93-99.
75. Nüsslein H.G., Baenkler H.W. – Spontaneous loss of hypersensitivity in patients allergic to bee or wasp stings; detection by venom-induced histamine release. *Allergy*, 1985, 54, 516-520.
76. O'Hehir R.E., Yssel H., Verma S., De Vries J.E., Spits H., Lamb J.R. – Clonal analysis of differential lymphokine production in peptide and superantigen induced T cell anergy. *Int. Immunol.*, 1991, 3, 819-826.
77. Ohman J.L., Findlay S.R., Leitermann K.M. – Immunotherapy in cat-induced asthma. Double-blind trial with evaluation of *in vivo* and *in vitro* responses. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 74, 230-239.
78. Otsuka H., Mezawa A., Ohnishi M., Okubo K., Seki H., Okudo M. – Changes in metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, 115-119.
79. Pienkowski M.M., Norman P.S., Lichtenstein L.M. – Suppression of late-phase skin reactions by immunotherapy with ragweed extract. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1985, 76, 729-734.
80. Platts-Mills T.A.E., Von Maur R.K., Ishizaka K., Norman P.S., Lichtenstein L.M. – IgA and IgG antiragweed antibodies in nasal secretion : quantitative measurements of antibodies and correlation with inhibition of histamine release. *J. Clin. Invest.*, 1976, 57, 1041-1050.
81. Rak S., Björnson A., Hakanson A., Sörenson S., Venge P. – The effect of immunotherapy on eosinophil accumulation and production of eosinophil chemotactic activity in the lung of subjects with asthma during natural pollen exposure. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 878-888.
82. Rak S., Hakanson L., Venge P. – Immunotherapy abrogates the generation of eosinophil and neutrophil chemotactic activity during pollen season. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 706-713.
83. Rak S., Hallden G., Sörenson S., Margari V., Scheynius A. – The effect of immunotherapy on T cell subsets in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid in pollen-allergic patients. *Allergy*, 1993, 48, 460-465.
84. Robinson D.S., Hamid Q., Ying S., Tsicopoulos A., Barkans J., Bentley A.M., Corrigan C., Durham S.R., Kay A.B. – Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 298-304.
85. Rocklin R.E., Sheffer A.L., Greineder D.K., Melmon K.L. – Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1213-1219.
86. Sato T.A., Widmer M.B., Finkelman F.D., Madani H., Jacobs C.A., Grabstein K.H., Maliszewski C.R. – Recombinant soluble murine IL-4 receptor can inhibit or enhance IgE responses *in vivo*. *J. Immunol.*, 1993, 150, 2717-2723.
87. Secrist H., Chelen C.J., Wen Y., Marshall J.D., Umetsu D.T. – Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4<sup>+</sup> cells from allergic individuals. *J. Exp. Med.*, 1993, 178, 2123-2130.
88. Secrist H., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. – Interleukin-4 production by CD4<sup>+</sup> T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type. *J. Exp. Med.*, 1995, 181, 1081-1089.
89. Sloan-Lancaster J., Evavold B.D., Allen P.M. – Th2 cell clonal anergy as a consequence of partial activation. *J. Exp. Med.*, 1994, 180, 1195-1205.
90. Soussi Gouni A., Lamkhioued B., Ochiai K., Delaporte E., Capron A., Kinet J.P., Capron M. – High affinity receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature*, 1994, 367, 183-186.
91. Sparholt S.H., Olsen O.T., Schou C. – The allergen specific B-cell response during immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1992, 22, 648-653.
92. Stadler B. – Anti-IgE autoantibodies: a possible specific feedback on the cytokine network in allergy? *Eur. Cytokine Netw.*, 1992, 3, 437-441.
93. Starr M.S., Weinstock M. – Studies of pollen allergy. III. The relationship between blocking antibody levels and symptomatic relief following hyposensitization with alpyral in hayfever subjects. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1970, 38, 514-519.
94. Stephan V., Kühr J., Urbanek R. – Relevance of basophil histamine release changes during venom immunotherapy. *Allergy*, 1989, 44, 453-459.
95. Takai T., Ono M., Hikida M., Ohmori H., Ravetch J.V. – Augmented humoral and anaphylactic responses in FcγRII-deficient mice. *Nature*, 1996, 379, 346-349.

96. Tamir R., Castracane J.M., Rocklin R.E. – Generation of suppressor cells in atopic patients during immunotherapy that modulate IgE synthesis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1987, 79, 591-598.
97. Tilmant L., Dessaint J.P., Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Capron A. – Concomitant augmentation of CD4<sup>+</sup> CD45R<sup>+</sup> suppressor/inducer subset and diminution of CD4<sup>+</sup> CDw29<sup>+</sup> helper/inducer subset during rush hyposensitization in hymenoptera venom allergy. *Clin. Exp. Immunol.*, 1989, 76, 13-18.
98. Tsai L.C., Tang R.B., Hung M.W., Chang Z.N. – Changes in the levels of house dust mite specific IgG4 during immunotherapy in asthmatic children. *Clin. Exp. Allergy*, 1991, 21, 367-372.
99. Tsicopoulos A., Hamid Q., Varney V., Sun Ying, Moqbel R., Durham S.R., Kay A.B. – Preferential mRNA expression of Th-1 type cells (IFN $\gamma$ IL-2<sup>+</sup>) in classical delayed-type (tuberculin) hypersensitivity reactions in human skin. *J. Immunol.*, 1992, 148, 2058-2061.
100. Tsicopoulos A., Labalette M., Akoum H., Duez C., Wallaert B., Dessaint J.P., Tonnel A.B. – CD28 expression is increased in venom allergic patients but is not modified by specific immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy*, 1996, 26, 119-124.
101. Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Vorng H., Joseph M., Wallaert B., Pestel J., Kusnierz J.P., Capron A. – Lymphocyte-mediated inhibition of platelet cytotoxic functions during Hymenoptera venom desensitization : characterization of a suppressive lymphokine. *Eur. J. Immunol.*, 1990, 20, 1201-1207.
102. Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Wallaert B., Joseph M., Ameisen J.C., Ramon P., Dessaint J.P., Capron A. – Decrease of IgE-dependent platelet activation in Hymenoptera hypersensitivity after specific rush desensitization. *Clin. Exp. Immunol.*, 1988, 71, 433-438.
103. Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Wallaert B., Joseph M., Ramon P., Capron A. – A circulating suppressive factor of platelet cytotoxic function after rush immunotherapy in Hymenoptera venom hypersensitivity. *J. Immunol.*, 1989, 142, 2683-2688.
104. Tsicopoulos A., Tonnel A.B., Wallaert B., Ramon P., Joseph M., Capron A. – Short term decrease of skin test sensitivity after rush desensitization in Hymenoptera hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy*, 1990, 20, 289-294.
105. Van Bever H.P., Bridts C.H., Moens M.M., De Rijck T.E., Mertens A.V., De Clerck L.S., Stevens W.J. – Lymphocyte transformation test with house dust mite (Dermatophagoides pteronyssinus) in normal children, asthmatic children and asthmatic children receiving hyposensitization. *Clin. Exp. Allergy*, 1993, 23, 661-668.
106. Van Bever H.P., Stevens W.J. – Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite. *Clin. Exp. Allergy*, 1989, 19, 399-404.
107. Van Bever H.P., Stevens W.J. – Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy and after stopping immunotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 141-146.
108. Van Metre T.E., Marsh D., Adkinson N.F., Kagey-Sobotka A., Khattignavong A., Norman P.S., Rosenberg G.L. – Immunotherapy decreases skin sensitivity to cat extract. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1989, 83, 888-899.
109. Varney V.A., Hamid Q.A., Gaga M., Sun Ying, Jacobson M., Frew A.J., Kay A.B., Durham S.R. – Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 644-651.



## INFORMATION

### Texte commun de l'association nationale de formation continue en Allergologie (ANAFORCAL) et de la société française d'allergologie et d'immunologie clinique (SFAIC)

Hôpital Saint-Joseph, Paris, le 16-5-97

L'Agence du Médicament a récemment pris des positions en matière de dossiers de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché des produits à base d'allergènes après consultation d'experts nationaux et afin de se conformer à la directive 89/342/CEE :

« – les préparations à base de poussière de maison ne doivent plus être utilisées aussi bien pour les tests diagnostiques que pour les traitements de désensibilisation ;

– les extraits de *Candida albicans* ou de candidine ainsi que les extraits microbiens n'ont pas fait la preuve de leur intérêt dans la désensibilisation spécifique ;

– les corps entiers d'insectes hyménoptères ne doivent plus être utilisés pour la désensibilisation des patients présentant une allergie spécifique aux venins d'hyménoptères ;

– les injections de mélanges de plus de 5 allergènes de forte communauté allergénique ne sont pas justifiées en traitement de désensibilisation ;

– les injections de mélanges de plus de 2 allergènes ne présentant pas de forte communauté allergénique ne sont pas justifiées en traitement de désensibilisation.

En conséquence aucune autorisation de fabrication ou de mise sur le marché ne pourra être accordée pour ces produits dans les indications thérapeutiques en allergologie sauf si des travaux toxicopharmacocliniques recevables en démontreraient l'efficacité et la sécurité.

Un arrêté définitif de ces pratiques devrait se situer au plus tard en janvier 1999. »

Pour mettre en conformité notre pratique avec ces positions, la SFAIC et l'ANAFORCAL recommandent :

– pour une désensibilisation effectuée avec une préparation à base de poussière de maison, de reprendre les investigations allergologiques, comprenant notamment des tests cutanés réalisés avec acariens et poils de chat, pour pouvoir adapter le traitement en fonction de leurs résultats, des possibilités d'évictions spécifiques et selon les connaissances scientifiques actuelles ;

– pour les extraits de *Candida albicans*, la candidine ou les extraits microbiens, de ne pas débuter de désensibilisations spécifiques tant que des études n'auront pas apporté la preuve de leur efficacité ;

– pour les traitements de désensibilisation effectués avec des extraits de corps entiers d'insectes hyménoptères, de pratiquer des tests cutanés avec les extraits de venin de guêpes *Vespula* et *poliste*, et d'abeilles. Puis de proposer éventuellement de débuter une désensibilisation au venin incriminé selon les protocoles habituels ;

– pour les injections de mélanges d'allergènes, de reprendre la pratique des tests cutanés et de leur interprétation critique afin de limiter le nombre des allergènes mélangés suivant la position prise par l'Agence du Médicament et d'entreprendre sans retard des travaux contrôlés pour montrer l'intérêt thérapeutique éventuel des mélanges de plus de 2 allergènes sans forte communauté allergénique.

La SFAIC et l'ANAFORCAL rappellent, en outre, la nécessité de respecter le guide de bonne pratique médicale en allergologie concernant la désensibilisation spécifique parentérale déjà publiée (*Rev. fr. Allergol.*, 1990, 30, 41-43).