

La réponse immunitaire locale dans la rhinite allergique

P. DEMOLY, H. YSSEL, J. BOUSQUET

RÉSUMÉ

Les différentes étapes de la prise en charge de l'allergène par la muqueuse nasale ne sont qu'imparfaitement connues et c'est ce que nous allons étudier ici à travers une mise au point des données actuelles concernant la présentation antigénique et la physiopathologie de la rhinite allergique. L'allergène est décrit comme un petit antigène aéroporté, soluble, capable d'induire une réponse à immunoglobulines E (IgE). Il pénètre l'épithélium nasal et est pris en charge par des cellules spécialisées (dites accessoires de la réponse immune), capables non seulement de le capter mais aussi de le digérer puis de le présenter à leur surface en association avec les molécules du système majeur d'histocompatibilité. C'est ce complexe qui active les lymphocytes T (préférentiellement Th2), stimulant à leur tour les lymphocytes B (à l'origine de la synthèse des IgE). L'allergène peut par ailleurs directement se fixer sur les cellules, par l'intermédiaire des IgE et de leurs récepteurs, et ainsi les activer. L'ensemble des facteurs sécrétés (chimiotactiques et cytokines) et des molécules exprimées (molécules d'adhésion notamment) aboutit au recrutement et à l'activation de nombreuses cellules, source d'inflammation nasale.

MOTS-CLÉS: Allergènes. – IgE. – Cellules accessoires. – Inflammation. – Présentation antigénique. – Réponse immune. – Rhinite.

SUMMARY

The local immune response in allergic rhinitis. – The different steps of handling of the allergen by the nasal mucosa have not been fully elucidated. This paper presents a review of the current data concerning antigen presentation and the pathophysiology of allergic rhinitis. An allergen is a small airborne soluble antigen, which is able to induce an immunoglobulin E (IgE) response. It penetrates the nasal epithelium and is handled by specialized cells (so-called accessory cells of the immune response), able not only to bind the allergen, but also to process it then to present it on their surface in combination with molecules of the major histocompatibility complex. This complex activates T lymphocytes (preferentially Th2), which, in turn, stimulate B lymphocytes (responsible for IgE synthesis). The allergen can also bind directly to cells, via IgE and their receptors, and therefore activate the cells. All of the factors secreted (chemotactic and cytokines) and molecules expressed (especially adhesion molecules) result in recruitment and activation of a large number of cells, responsible for nasal inflammation.

KEY-WORDS: Allergens. – IgE. – Accessory cells. – Inflammation. – Antigen presentation. – Immune response. – Rhinitis.

INTRODUCTION

La réponse immunitaire au niveau des muqueuses fait classiquement appel aux anticorps d'isotype IgA. Cependant dans la rhinite aller-

gique, le rôle des IgA est mal compris et nous ne les évoquerons donc pas. Inversement, ce sont les IgE qui sont impliquées dans la rhinite allergique et qui seront développées dans cet article.

Clinique des Maladies Respiratoires, Hôpital Arnaud de Villeneuve, CHU de Montpellier, 34295 MONTPELLIER Cedex 5.

Tirés à part: Pr J. Bousquet, adresse ci-dessus.

DEMOLY P., YSSEL H., BOUSQUET J. – La réponse immunitaire locale dans la rhinite allergique. *Rev. fr. Allergol.*, 1998, **38** (7), 585-590.

La rhinite allergique peut être considérée dans la plupart des cas comme une réponse anormale à un antigène aéroporté bien que dans des cas plus rares une allergie alimentaire puisse être en cause. Étudier le cheminement d'un allergène dans l'organisme n'est pas une tâche facile et nécessite de nombreux rappels d'immunologie générale. La stimulation du système immunitaire est une étape nécessaire dans le développement des allergies. La plupart des patients ayant une rhinite saisonnière et une majorité des patients ayant une rhinite per annuelle ont une composante allergique décelable par les méthodes actuelles. Cependant, chez de nombreux patients ayant une rhinite per annuelle aucune étiologie allergique ne peut être mise en évidence. L'allergène pénétrant dans les voies aériennes est traité comme tout antigène mais sa nature particulière ne suffit pas à expliquer la rhinite. Il est pris en charge en première ligne par les cellules accessoires; l'information est alors transmise aux lymphocytes, cellules orchestre du système immunitaire. La réponse lymphocytaire B est principalement à IgE. Des travaux récents de grande importance ont souligné la présence de plasmocytes synthétisant des IgE au niveau de la muqueuse nasale. Diverses autres cellules, recrutées participent à la réaction immunitaire et inflammatoire locale.

D'une manière générale, et dans le nez en particulier, la réaction immune se déroule en trois phases successives. Les cellules actives en première ligne (principalement les cellules des lignées monomacrophagique et dendritique) sont dites cellules accessoires de la réponse immune (ou «Antigen Presenting Cells»). Elles présentent l'antigène remanié («processing») aux lymphocytes T, au niveau des tissus lymphoïdes, au cours de la première phase dite d'induction, de reconnaissance ou phase afférente. Les lymphocytes effecteurs sont ainsi activés («stimulating») au cours de la deuxième phase dite de génération ou phase effectrice ou centrale puis se redistribuent dans les voies aériennes supérieures, pour exercer leurs fonctions effectrices, au cours de la troisième phase dite d'expression ou phase efférente («homing»).

LES ALLERGÈNES

On appelle antigène toute molécule qui, introduite ou présente dans un organisme immuno-compétent peut induire une réaction immunitaire spécifique. Dans la rhinite allergique, certains antigènes sont des allergènes. Il s'agit en fait d'une mosaïque d'allergènes majeurs (supports

de la plus grande partie de l'allergénicité) ou mineurs [1] capables d'induire la synthèse des IgE spécifiques et de se lier à elles pour provoquer la réaction inflammatoire. Un grand nombre d'allergènes ont été clonés et séquencés [2]. L'allergène est vraisemblablement immunogène dans son ensemble mais il existe des régions polypeptidiques plus actives ou «déterminants antigéniques» ou encore «épitopes». Ces épitopes sont actuellement démembrés en «pitopes B» (peptides conformationnels reconnus par les IgE spécifiques mais également par certaines IgG) et «épitopes T» (peptides structuraux séquestrés sur le complexe qui associe une molécule de classe II du système majeur d'histocompatibilité (HLA) et un récepteur lymphocytaire T (TCR pour «T-cell receptor»), permettant la prolifération clonale de ces lymphocytes T). L'allergène est dit thymodépendant car il nécessite la coopération des lymphocytes T pour activer les lymphocytes B. L'allergène est en général relativement petit (10 à 70 kD) et soluble.

Dans la rhinite allergique, il s'agit principalement des pneumallergènes; les plus importants sont les pollens, les acariens de la poussière de maison, les poils et squames d'animaux et les moisissures ainsi que les allergènes professionnels. Dans de rares cas, des allergènes non aéroportés peuvent être impliqués, le plus souvent dans le cadre de réactions anaphylactiques.

Il est vraisemblable que l'impact des allergènes sur la muqueuse nasale (et bronchique) libère rapidement des substances hautement diffusibles et seules allergisantes. L'allergène franchit alors l'interface air-muqueuse, constituée des cellules épithéliales ciliées des voies aériennes supérieures (mais aussi de la trachée, des bronches, des bronchioles et des cellules épithéliales non ciliées des alvéoles), à travers (endocytose *via* des molécules HLA-DR?) ou entre (zona occludens ou «tight-junctions» perméables?) celles-ci. Toute lésion épithéliale faciliterait ce passage.

L'allergène est alors pris en charge par les macrophages et les autres cellules accessoires (sensibilisation). Lors de contacts ultérieurs, chez les sujets sensibilisés, l'allergène se fixe rapidement sur les cellules *via* les IgE spécifiques et leurs récepteurs, à l'origine de leur activation.

PRISE EN CHARGE DE L'ALLERGÈNE PAR LES CELLULES ACCESSOIRES

Il n'a jamais été démontré à ce jour dans la rhinite (ou l'asthme), que la présentation des antigènes était augmentée. Ceci est cependant pos-

sible et actuellement évalué. Les cellules prenant en charge les antigènes sont les cellules accessoires de la réponse immune ou « Antigen Presenting Cells » (APC). Leur fonction est corrélée avec l'expression à leur surface des molécules de classe II du système majeur d'histocompatibilité (principalement HLA-DR, mais aussi DP et DQ), si bien qu'il est possible de poser l'équation : « cellules accessoires = cellules HLA-DR+ ».

Chez le sujet normal

Les cellules HLA-DR+ nasales sont essentiellement les macrophages (d'autant plus qu'ils sont jeunes ou recrutés) et les cellules de la lignée dendritique CD1+ (seules cellules capables de stimuler les lymphocytes T naifs) [3, 4]. Mais d'autres cellules nasales peuvent exprimer des molécules de classe II ; il s'agit des cellules endothéliales, des fibroblastes, des cellules caliciformes, des lymphocytes B et T4, des cellules épithéliales et des éosinophiles. L'importance des cellules épithéliales n'est pas bien connue mais elles pourraient avoir une fonction essentielle en raison de leur siège entre le milieu extérieur (et les allergènes) et la muqueuse nasale (et bronchique). Leur fonction accessoire est soit faible ou controversée, soit présente uniquement dans certaines circonstances (augmentation de l'IFN- γ et de l'HLA-DR [5] en particulier après stimulation par l'histamine [6]). Chez le sujet normal, l'expression des molécules HLA de classe II semble uniforme sur l'épithélium nasal (et bronchique), à tous les niveaux de l'arbre. Par ailleurs, les cellules épithéliales du tractus respiratoire (bronchique) portent des récepteurs de faible [7] et de forte affinité pour les IgE, mais le rôle de ces récepteurs n'est pas encore pleinement élucidé.

L'antigène aéroporté est capturé, traité à l'intérieur des cellules accessoires et présenté aux lymphocytes, à la surface membranaire, en association aux molécules HLA de classe II (phénomène dit de restriction syngénique). La captation de l'allergène se fait par pinocytose ou par endocytose. Le « processing » (protéolyse partielle) de l'antigène internalisé a lieu dans les vésicules endosomiales acides jusqu'à ce que celui-ci acquière une affinité pour une molécule HLA de classe II [8, 9], recyclée ensuite à la surface de la cellule accessoire. La liaison intime des lymphocytes T aux cellules accessoires fait intervenir, outre le complexe molécules CD3-récepteur T-molécule HLA, des molécules dites d'adhésion (LFA1-ICAM1, CD2-LFA3, CD4-molécules HLA de classe II, CD8-molécules HLA de classe I...)

[10], indispensables à la stabilisation de la liaison, à la régulation et à la transduction du signal. Ces cellules accessoires doivent par ailleurs sécréter des facteurs solubles immunorégulateurs (IL-1, IL-6, TNF- α) agissant comme cofacteurs de l'antigène (comitogène, induction de récepteurs à l'IL-2 sur les lymphocytes T) et/ou comme stimulants des lymphocytes B et pré-B (prolifération et sécrétion d'immunoglobulines).

Chez le rhinitique

Il semble exister dans cette affection, que l'allergie ait été ou non décelée par les méthodes actuelles, une expression accrue de molécules d'adhésion ICAM-1 sur les cellules épithéliales et de plusieurs types sur les cellules endothéliales [11]. Lors de la saison pollinique, les cellules dendritiques CD1+ sont augmentées [12].

RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE T ET SYNTHÈSE D'IgE

Activation des lymphocytes T

L'unité fonctionnelle qui permet la reconnaissance d'un épitope couplé à une molécule HLA est le complexe CD3/récepteur T (TCR) [13]. Tous les lymphocytes T possèdent à leur surface un TCR composé de 2 chaînes α et β (TCR $\alpha\beta$) ou γ et δ (TCR $\gamma\delta$). Ce dernier est exprimé chez moins de 10 % des lymphocytes T circulants (en général CD3+/CD4-/CD8-) dont la fonction n'est pas complètement élucidée. Les lymphocytes TCR $\alpha\beta$ +/CD3+/CD4 ou CD8+ représentent plus de 95 % des lymphocytes T circulants.

La fixation de l'antigène au complexe TCR-CD3 active différentes sérine/thréonine (protéines kinases C) et tyrosine kinases (famille src : fyn, lck, c-src, c-fgr...) et la phosphatase CD45 [14]. Ainsi, par la voie du phosphatidylinositol et/ou des protéines G, est mobilisé le calcium intracellulaire puis sont activés les premiers gènes dits « immediate early genes » (codant en général pour des facteurs nucléaires : c-fos, NF-AT...) régulant alors la transcription d'autres gènes dits « early, late » ou « very late genes » (récepteurs pour les facteurs de croissance lymphocytaires : IL-2, -3, -4, -5, -6, -7, GM-CSF ; HLA-DR et lymphokines). Se mettent ainsi en place une séquence d'événements aboutissant à la différenciation morphologique et fonctionnelle des lymphocytes T (en clones cellulaires T spécifiques de l'allergène, sécréteurs de lymphokines ou même suppresseurs). Les signaux d'activation nécessaires diffèrent en fait

selon le sous-groupe de lymphocytes T à activer (T naïfs CD45R+, T mémoires CD2+, T récemment activés ou en cours de prolifération). Le siège de cette réaction reste inconnu mais supposé ganglionnaire.

Lymphocytes Th2 et synthèse d'IgE

Un des aspects importants de l'inflammation nasale chez le patient ayant une rhinite allergique est la présence de lymphocytes accessoires de type Th2 [15, 16], d'éosinophiles et de mastocytes activés. Cette inflammation Th2 serait à l'origine de la synthèse d'IgE et la conséquence de l'activation des cellules fixant les IgE. Il est par ailleurs probable que les sous-populations Th1 et Th2 pourraient être recrutées différemment au sein du foyer inflammatoire allergique pour induire des réactions spécifiques [17]. Les lymphocytes Th1 mais non Th2 sont recrutés par les P- et E-sélectines dans les tissus inflammatoires. Le récepteur CCR3 pour l'éotaxine, initialement décrit sur les éosinophiles et basophiles est aussi exprimé au niveau des lymphocytes Th2 et joue un rôle vraisemblablement important dans le recrutement des lymphocytes Th2 [18]. Un autre récepteur pour les chémokines, le CXCR4, pourrait aussi jouer un rôle dans le recrutement de ces lymphocytes [19].

La différenciation des lymphocytes B en plasmocytes synthétisant des IgE est régulée étroitement par les lymphocytes T. L'IL-4 et L'IL-13 ont un rôle essentiel (pour revue voir [20]). Les cytokines facilitent ou inhibent la synthèse des immunoglobulines mais elles agissent aussi au niveau de leur commutation isotypique. L'IL-13 peut induire la synthèse des IgE indépendamment de l'IL-4 [21]. L'IL-13 est d'autant plus efficace pour induire la synthèse des IgE qu'il y a peu d'IL-4 [22]. L'IL-4 est synthétisée par les lymphocytes Th2 alors que l'IL-13 est produite par les lymphocytes Th1 et Th2 [23]. L'IL-4 est un puissant facteur de croissance pour les lymphocytes à l'inverse de l'IL-13 qui ne se fixe pas habituellement sur ces cellules. L'IL-4 induit la commutation des lymphocytes Th0 vers le phénotype Th2.

La synthèse des IgE nécessite en outre une interaction physique entre les lymphocytes B et T impliquant de nombreuses molécules de surface et d'adhésion. Ce signal T-B peut être remplacé par un anticorps dirigé contre le CD40 [21], ou par des cellules transfectées exprimant le ligand du CD40 (CD40L) [24], indiquant l'importance des interactions CD40/CD40L dans la synthèse des IgE (pour revue voir [25]). Lors de l'activation

cellulaire, les lymphocytes T expriment transitoirement le CD40L et incitent les lymphocytes B à exprimer le CD80. L'interaction ultérieure entre le CD80 et son ligand le CD28 augmente la synthèse de cytokines Th2 et l'expression du CD40L par les lymphocytes Th2.

Autres cellules synthétisant des cytokines Th2

La production d'IL-4 et d'IL-13 n'est pas restreinte aux lymphocytes T. L'IL-4 préformée est retrouvée dans les granules des basophiles et mastocytes et peut être libérée par l'activation cellulaire [26, 27]. Après activation des IgE de surface, l'ARN messager de l'IL-4 et l'IL-13 est transcrit dans les basophiles qui libèrent ultérieurement des cytokines [28, 29]. L'histamine-releasing factor stimule directement la sécrétion de l'IL-4 et de l'IL-13 par les basophiles de certains sujets atopiques [30, 31]. Les basophiles expriment le CD40L et ont donc un rôle probablement important dans la synthèse des IgE [32].

RÉPONSE LYMPHOCYTAIRE B

Siège de la synthèse des IgE

Les lymphocytes B peuvent être activés, soit par un antigène sous forme native (*via* leurs immunoglobulines de surface ou leurs récepteurs au fragment Fc des Ig), soit par les lymphocytes T (par contact direct ou par action de lymphokines IL-2, -4, -5, -6 et IFN- γ *via* des récepteurs spécifiques). Ce sont également des cellules présentatrices de l'antigène. Les voies de transduction du signal sont également celles du phosphatidylinositol et des kinases. Le principal site nasal de formation des lymphocytes B spécifiques d'un antigène serait le ganglion lymphatique. Cette activation se traduit par la prolifération clonale en lymphocytes B matures sécréteurs d'immunoglobulines (plasmocytes). Dans le cas de l'allergie, l'isotype préférentiel est l'IgE (parfois l'IgG4). Récemment il a été mis en évidence que la synthèse des IgE peut être effectuée dans la muqueuse nasale [33, 34]. Ces résultats récents sont de la plus grande importance car des co-facteurs comme la fumée de diesel peuvent entraîner la synthèse d'IgE spécifiques d'allergènes [35].

Les immunoglobulines E

Elles sont composées de deux chaînes légères (kappa ou lambda) et de deux chaînes lourdes (epsilon). Elles sont thermolabiles et principalement intratissulaires (50 %). Hormis leur fonc-

tion anticorps (portée par le fragment Fab), elles ont un rôle dans l'anaphylaxie (où elles sont nécessaires et suffisantes), l'allergie et la défense contre certains parasites.

Leur fixation à certaines cellules (fonction homocytotrope portée par le fragment Fc) se fait grâce à des récepteurs soit de haute affinité (FcεRI pour les mastocytes et basophiles principalement) soit de faible affinité (FcεRII pour les polynucléaires éosinophiles, les macrophages, les plaquettes, les lymphocytes (B sauf pré-B et plasmocytes, NK, T non sanguins), les monocytes, les cellules de la lignée dendritique, certaines cellules épithéliales). Les récepteurs de haute affinité sont des glycoprotéines de 45 et 55 kD ; le signal de dégranulation des mastocytes n'a lieu que si deux molécules d'IgE sont pontées. Les récepteurs de faible affinité sont des complexes glycoprotéiniques d'un poids moléculaire de 45 kD. Ils peuvent être scindés en fragments solubles de 37, 33, ou 25 kD dits IgE-binding factors ou sCD23, régulant à leur tour la synthèse des IgE, certaines fonctions lymphocytaires (« B-cell growth and dif-

ferentiation factor ») et pouvant même jouer un rôle dans les mécanismes de présentation antigénique. L'expression du récepteur FcεRII est régulée par différentes cytokines (IL-4, -5, -6, IFN-α, -γ, TGF-β) et médiateurs lipidiques (PAF, LTB₄, PGE₂). Ainsi, l'IL-4 augmente le nombre des récepteurs CD23 sur les cellules B matures, les monocytes, les polynucléaires éosinophiles, les cellules de Langerhans et dendritiques et les plaquettes mais pas les lymphocytes T.

CONCLUSION

L'ensemble des phénomènes immunitaires dans la rhinite allergique réalise une cascade complexe où tout semble plus ou moins intriqué. Les recherches actuelles permettent de comprendre et d'ordonner quelques-uns de ces mécanismes, permettant ainsi de proposer des traitements encore plus efficaces et plus adaptés (utilisation d'antimédiateurs, immunothérapie locale et autres nouvelles approches immunologiques...).

RÉFÉRENCES

- King T.P., Hoffman D., Lowenstein H., Marsh D.G., Platts-Mills T.A., Thomas W. – Allergen nomenclature. *Allergy*, 1995, 50, 765-774.
- Scheiner O., Kraft D. – Basic and practical aspects of recombinant allergens. *Allergy*, 1995, 50, 384-392.
- Marland G., Bakker A.B., Adema G.J., Figdor C.G. – Dendritic cells in immune response induction. *Stem. Cells*, 1996, 14, 501-507.
- Wright-Browne V., Mc Clain K.L., Talpaz M., Ordonez N., Estrov Z. – Physiology and pathophysiology of dendritic cells. *Hum. Pathol.*, 1997, 28, 563-579.
- Vignola A.M., Campbell A.M., Chanez P. *et al.* – HLA-DR and ICAM-1 expression on bronchial epithelial cells in asthma and chronic bronchitis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 689-694.
- Vignola A.M., Campbell A.M., Chanez P. *et al.* – Activation by histamine of bronchial epithelial cells from nonasthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 1993, 9, 411-417.
- Campbell A.M., Vignola A.M., Chanez P., Godard P., Bousquet J. – Low-affinity receptor for IgE on human bronchial epithelial cells in asthma. *Immunology*, 1994, 82, 506-508.
- Maffei A., Harris P.E. – Peptides bound to major histocompatibility complex molecules. *Peptides*, 1998, 19, 179-198.
- Rohn W.M., Lee Y.J., Benveniste E.N. – Regulation of class II MHC expression. *Crit. Rev. Immunol.*, 1996, 16, 311-330.
- Croft M., Dubey C. – Accessory molecule and costimulation requirements for CD4 T cell response. *Crit. Rev. Immunol.*, 1997, 17, 89-118.
- Ciprandi G., Pronzato C., Ricca V., Bagnasco M., Canonica G.W. – Evidence of intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells in acute rhinoconjunctivitis caused by pollen exposure. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 1994, 94, 738-746.
- Fokkens W.J., Vroom T.M., Rijntjes E., Mulder P.G.H. – CD1 (T6), HLA-DR expressing cells, presumably Langerhans cells in nasal mucosa. *Allergy*, 1989, 44, 167-172.
- Cantrell D. – T-cell antigen receptor signal transduction pathways. *Ann. Rev. Immunol.*, 1996, 14, 259-274.
- Alberola-Ila J., Takaki S., Kerner J.D., Perlmutter R.M. – Differential signaling by lymphocyte antigen receptors. *Ann. Rev. Immunol.*, 1997, 15, 125-154.
- Romagnani S. – Human TH1 and TH2 subsets, doubt no more. *Immunol. Today*, 1991, 12, 256-257.
- Abbas A.K., Murphy K.M., Sher A. – Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, 1996, 383, 787-793.
- Lichtman A.H., Abbas A.K. – T-cell subsets, recruiting the right kind of help. *Curr. Biol.*, 1997, 7, R242-R244.
- Sallusto F., Mackay C.R., Lanzavecchia A. – Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science*, 1997, 277, 2005-2007.
- Jourdan P., Abbai C., Nora N. *et al.* – IL-4 induces functional cell-surface expression of CXCR4 on human T cells. *J. Immunol.*, 1998, 160, 4153-4157.
- de Vries J.E., Gauchat J.F., Aversa G., Punnonen J., Gascan H., Yssel H. – Regulation of IgE synthesis by cytokines. *Curr. Opin. Immunol.*, 1992, 3, 851-858.
- Punnonen J., Aversa G., Vanderkerckhove B., Roncarolo M.G., de Vries J.E. – Induction of isotype switching and Ig production by CD5+ and CD10+ human fetal B cells. *J. Immunol.*, 1992, 148, 3398-3404.
- Punnonen J., Yssel H., de Vries J. – The relative contribution of IL-4 and IL-13 to human IgE production by activated CD4+ and CD8+ T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 100, 792-801.
- de Waal-Malefyt R., Abrams J.S., Zurawski S.M. *et al.* – Differential regulation of IL-13 and IL-4 production by human CD8+ and CD4+ Th0, Th1 and Th2 T cell clones and EBV-transformed B cells. *Int. Immunol.*, 1995, 7, 1405-1416.
- Armitage R.J., Fanslow W.C., Strockbine L. *et al.* – Molecular and biological characterization of a murine ligand for CD40. *Nature*, 1992, 357, 80-82.
- Clark E., Ledbetter J. – How B and T cells talk to each other. *Nature*, 1994, 367, 425-428.

26. Bradding P., Feather L.H., Howarth P.H. *et al.* – Interleukin 4 is localized to and released by human mast cells. *J. Exp. Med.*, 1992, 176, 1381-1386.
27. Mueller R., Heusser C.H., Rihs S., Brunner T., Bullock G.R., Dahinden C.A. – Immunolocalization of intracellular interleukin-4 in normal human peripheral blood basophils. *Eur. J. Immunol.*, 1994, 24, 2935-2950.
28. Brunner T., Heusser C.H., Dahinden C.A. – Human peripheral blood basophils primed by interleukin 3 (IL-3) produce IL-4 in response to immunoglobulin E receptor stimulation. *J. Exp. Med.*, 1993, 177, 605-611.
29. Ochensberger B., Rihs S., Brunner T., Dahinden C.A. – IgE-independent interleukin-4 expression and induction of a late phase of leukotriene C4 formation in human blood basophils. *Blood*, 1995, 86, 4039-4049.
30. Schroeder J.T., Lichtenstein L.M., Mac Donald S.M. – An immunoglobulin E-dependent recombinant histamine-releasing factor induces interleukin-4 secretion from human basophils. *J. Exp. Med.*, 1996, 183, 1265-1270.
31. Schroeder J.T., Lichtenstein L.M., Mac Donald S.M. – Recombinant histamine-releasing factor enhances IgE-dependent IL-4 and IL-13 secretion by human basophils. *J. Immunol.*, 1997, 159, 447-452.
32. Gauchat J.F., Henchoz S., Mazzei G. *et al.* – Induction of human IgE synthesis in B cells by mast cells and basophils. *Nature*, 1993, 365, 340-343.
33. Cameron L.A., Durham S.R., Jacobson M.R. *et al.* – Expression of IL-4, Cepsilon RNA, and Iepsilon RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis, effect of topical corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1998, 101, 330-336.
34. Durham S.R., Gould H.J., Thienes C.P. *et al.* – Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur. J. Immunol.*, 1997, 27, 2899-2906.
35. Diaz-Sanchez D., Dotson A., Takenaka H., Saxon A. – Diesel exhaust particles induce local IgE production *in vivo* and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J. Clin. Invest.*, 1994, 94, 1417-1425.



ARCHIVES D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Rédaction : 31, bd de Latour-Maubourg, 75343 PARIS Cedex 07

Tél. : 01 40 62 64 00 – Télécopie : 01 45 55 69 20

Administration – Abonnements – Publicité : 15, rue Saint-Benoît, 75278 PARIS Cedex 06

Tél. : 01 45 48 42 60 – Télécopie : 01 45 44 81 55

ABONNEMENTS 1998

(5 numéros par an)

FRANCE : 1 570 F – Étudiant, CES : 785 F – ÉTRANGER : 1 860 FF – Étudiant : 930 FF

Les abonnements sont payables au comptant et ne sont mis en service qu'après réception du règlement.

Les chèques bancaires en provenance de l'étranger devront être adressés au compte :
Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque: 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.

Checks drawn on banks in countries other than France should be made payable to account :
Crédit du Nord, place Catalogne, Paris – Code banque: 30076 – Code guichet : 02147 – Numéro de compte : 10028300200 – Clé rib : 05.