

Effets cliniques d'immunoglobulines anti-allergènes ayant un titre élevé en anticorps spécifiques (IgG) pour le traitement des allergies aux pollens de graminées

J. P. GRILLIAT*, D. HERMAN**

RÉSUMÉ

Deux études, l'une avec placebo en double aveugle (28 patients) et l'autre avec seulement le traitement actif (25 patients), sont rapportées dans le cadre d'un essai multicentrique destiné à évaluer, dans la pollinose de graminées, l'efficacité thérapeutique d'une préparation d'immunoglobulines enrichies en IgG anti-pollens de graminées (Centre National de Transfusion Sanguine à Paris). Les résultats des deux études sont similaires : amélioration de symptômes la troisième semaine du traitement et réduction de la consommation des médicaments symptomatiques ; cette amélioration est significative par rapport à l'activité du placebo dans l'étude en double insu.

SUMMARY

Clinical effects of anti-allergen immunoglobulins with an elevated titer of specific antibodies (IgG) in the treatment of grass pollen allergy. – A double-blind placebo-controlled study (28 patients) and a study of only patients undergoing therapy (25 patients) are reported as part of a multicenter trial to evaluate the therapeutic effectiveness of an immunoglobulin preparation with increased anti-grass pollen IgG (National Blood Transfusion Center at Paris). Similar results were found in both studies : improvement of symptoms during the third week of treatment and decreased symptomatic drug use. This improvement was significant when compared to placebo in the double-blind study.

PRINCIPE DE L'ÉTUDE

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- homme ou femme de 15 à 50 ans présentant une allergie saisonnière aux pollens de graminées ;
- sur le plan clinique : rhinite, conjonctivite, manifestations respiratoires ;
- sur le plan paraclinique : prick-test provoquant une réaction ortiée de 1,5 cm de diamètre minimum avec pseudopodes et prurit ;
- sur le plan biologique : RAST IgE spécifiques phléole de classe IV (exceptionnellement classe III).

Les critères d'exclusion sont de deux ordres :

- maladies intercurrentes ou associées ;
- sujets répondant aux critères précédents, mais ayant reçu une désensibilisation au cours de l'année 1983.

Par contre les patients ayant arrêté leur cure de

désensibilisation en 1982, ou à fortiori au cours des années précédentes, n'ont pas été exclus.

Modalités du traitement

Deux injections de 10 ml par semaine pendant cinq semaines, en commençant le traitement dans les trois semaines qui précèdent le début probable de la pollinose.

Appréciation de l'effet thérapeutique : les scores

L'efficacité est appréciée à partir des constatations cliniques journalières relevées par chaque sujet en fonction de critères codifiés de 0 à 3 et permettant d'établir un ensemble de scores. Les critères qui suivent ont été retenus :

- manifestations nasales : éternuement 0 à 3, écoulements 0 à 3 et obstruction 0 à 3 ;
- manifestations oculaires : irritations 0 à 3, larmoiements 0 à 3 et gêne à la lumière 0 à 3 ;
- manifestations respiratoires : essoufflement 0 à 3, toux 0 à 3 et expectoration 0 à 3.

Les scores sont établis pour chaque symptôme et pour chaque jour. Il est possible d'établir ensuite d'une part les scores-symptômes par semaine et d'autre part un score-symptôme total, somme des scores hebdomadaires de chaque symptôme.

La préparation d'immunoglobulines renforcées en IgG anti-pollens de graminées par le Centre National de la Transfusion Sanguine à Paris (Lambin et coll.), a conduit à entreprendre ce travail multicentrique afin d'apprécier leur efficacité thérapeutique et leur tolérance.

Ont également accepté de tester ces préparations d'immunoglobulines : P^r Tonnel et D^r Fournier (Lille), P^r Sonnevill (Tours), P^r Pauli et D^r Abbas (Strasbourg), D^r Cabanien (Bordeaux) et P^r Sabbah (Angers).

* Service de Médecine D, CHU Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy.

** Service de Médecine interne et d'Allergologie, Hôpital Lariboisière, Paris.

Tirés à part : D^r D. Herman, Service de Médecine interne et d'Allergologie, Hôpital Lariboisière, 2, rue Ambroise-Paré, 75475 PARIS CEDEX 10.

Reçu le 25 juillet 1984. Accepté le 28 octobre 1984.

GRILLAT J. P., HERMAN D. – Effets cliniques d'immunoglobulines anti-allergènes ayant un titre élevé en anticorps spécifiques (IgG) pour le traitement des allergies aux pollens de graminées. *Rev. fr. Allergol.*, 1984, 24 (n° 3), 121-125.

Il a par ailleurs été tenu compte de l'utilisation par le patient d'un traitement symptomatique complémentaire au cours de la période pollinique. Un score-médicament a pu ainsi être établi en tenant compte du type de médicament utilisé, de sa posologie et des associations médicamenteuses. La semaine a été retenue comme période de référence, soit :

- 1 comprimé par jour d'un anti-histaminique pendant une semaine : majoration de 3 points ;
- plusieurs comprimés par jour d'un anti-histaminique ou association de cromoglycate pendant une semaine : 6 points ;
- 1 comprimé au moins de corticoïdes par jour pendant une semaine : 9 points.

APPLICATION CLINIQUE

Étude en comparaison avec un placebo (Nancy*)

Modalités

Durant la pré-saison et la saison pollinique des graminées 1983, 28 consultants du service de médecine interne et allergologie du CHU de Nancy, ont été soumis à cette étude en double aveugle randomisée en deux groupes thérapeutiques par tirage au sort : un groupe est traité par de la sérum-albumine humaine, considérée comme placebo (15 sujets) et l'autre par le produit actif (13 sujets). Les deux produits ont une présentation identique.

La répartition des sexes est la suivante : sujets sous placebo : 11 hommes et 4 femmes ; sujets traités par le produit actif : 7 hommes et 6 femmes. La répartition par tranches d'âges est indiquée dans le tableau I.

Les débuts de traitement s'échelonnent sur plusieurs semaines. 15 sujets (8 sous placebo et 7 sous produit actif) ont commencé leur traitement au moins 8 jours avant le début des symptômes (3^e et 4^e semaines de mai) et 13 sujets (7 sous placebo et 6 sous produit actif) ont commencé leur traitement au moment de l'attaque pollinique (1^{er} au 19 juin) (tableau II). La durée

moyenne du traitement est plus longue pour le groupe « produit actif » que pour le groupe « placebo » (tableau III).

Résultats

L'appréciation de l'action du produit utilisé a été réalisée par analyse, semaine par semaine, des scores correspondant aux différents critères retenus. La différence entre les deux groupes a été vérifiée par le test de rangs de Mann Whitney (test unilatéral).

La confrontation des scores-symptômes totaux (S) et du score-médicament (M) permet une évaluation du produit par l'établissement du score global (SG) selon la formule $SG = (S + M \times 10)/2$.

En ce qui concerne le score global, on constate que les valeurs s'élèvent durant les deux premières semaines de juin dans les deux groupes, mais plus faiblement chez les sujets traités par les immunoglobulines (fig. 1). La différence est significative au seuil de 5 p. cent pour les trois dernières semaines du traitement.

Le groupe traité par les immunoglobulines se distingue du groupe placebo par un score-symptôme moins important lors des trois dernières semaines du traitement (fig. 2) et surtout une moindre consommation médicamenteuse (fig. 3 et tableau IV). Pour les manifestations nasales, les scores s'élèvent durant les deux premières semaines de juin, mais un peu plus faiblement chez les sujets traités par les immunoglobulines. La différence devient importante dès la troisième

TABLEAU III. - Durée moyenne du traitement

Durée du traitement	Groupe gammaglobulines	Groupe placebo
3 semaines	-	4
4 semaines	4	5
5 semaines	9	6
Total	13	15

TABLEAU I. - Répartition par tranches d'âges

	16-25	26-35	36-45	46-55
Placebo	3	6	5	1
Produit actif	3	6	3	1

TABLEAU II. - Échelonnement du traitement

Semaines	Groupe gammaglobulines	Groupe placebo
16 au 22 mai	6	6
23 au 29 mai	1	2
30 mai au 5 juin	1	2
6 au 12 juin	3	4
13 au 19 juin	2	1
Total	13	15

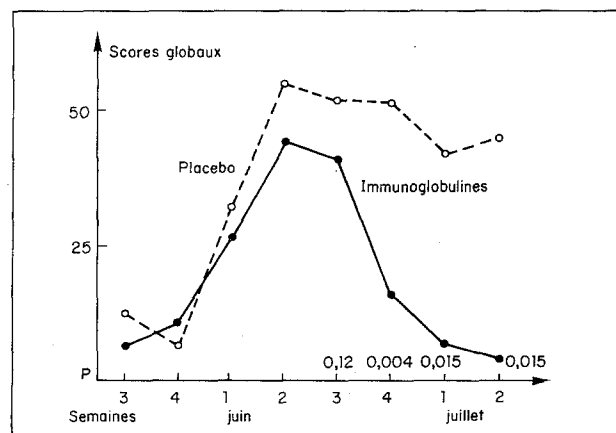


Fig. 1. - Scores globaux des deux groupes de patients (Nancy).

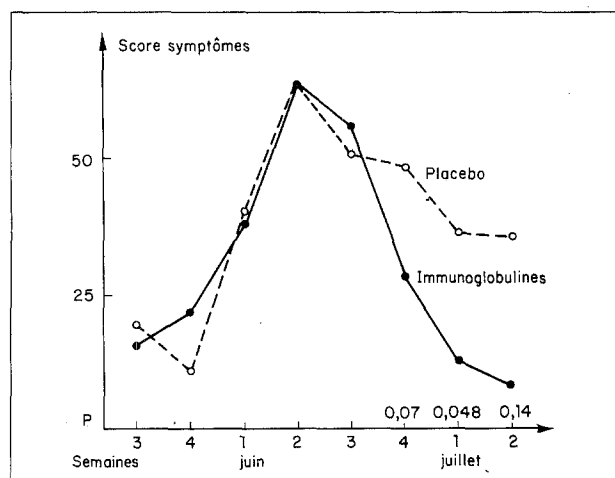


Fig. 2. - Score-symptômes des deux groupes de patients (Nancy).

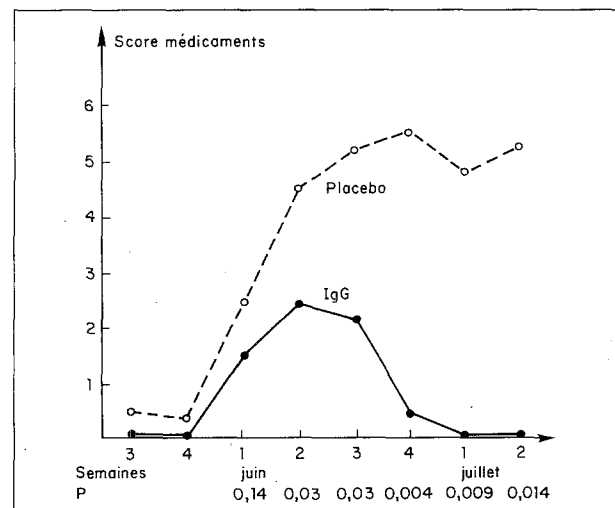


Fig. 3. - Score-médicaments des deux groupes de patients (Nancy).

TABLEAU IV. - Score-médicaments

Semaine		Groupe gammaglobulines	Groupe placebo	Mann-Whitney
16-5	n	6	6	-
	Score moyen	0	0,5	-
23-5	n	7	8	-
	Score moyen	0,43	0,37	-
30-5	n	7	10	z = 0,63
	Score moyen	1,71	2,4	p > 0,005 NS
6-6	n	10	14	z = 2,14
	Score moyen	2,4	4,5	p = 0,02 S
13-6	n	10	14	z = 2
	Score moyen	2,2	5,2	p = 0,02 S
20-6	n	6	6	z = 2,53
	Score moyen	0,5	5,5	p = 0,01 S
27-6	n	5	4	z = 2,2
	Score moyen	0	3,75	p = 0,01 S
4-7	n	5	4	z = 2,2
	Score moyen	0	5,25	p = 0,01 S

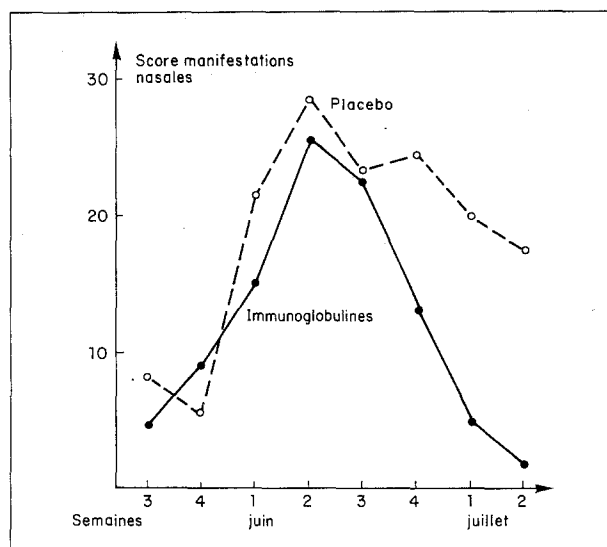


Fig. 4. - Score des manifestations nasales des deux groupes de patients (Nancy).

TABLEAU V. - Score-symptômes - Manifestations nasales

Semaine		Groupe gammaglobulines	Groupe placebo	Mann-Whitney
6-6-83	n	10	14	U = 63,5
	Score moyen	30,2	28,5	P = 0,05 NS
13-6	n	10	14	U = 62
	Score moyen	27,2	23,1	P = 0,05 NS
20-6	n	6	6	U = 9
	Score moyen	15,7	24,33	P = 0,09 NS
27-6	n	5	5	U = 2
	Score moyen	5	20,2	P = 0,016 S
4-7	n	5	4	U = 4
	Score moyen	2	17,7	P = 0,09 NS

semaine de juin et elle est significative pour les trois dernières semaines du traitement (fig. 4 et tableau V).

On constate qu'à partir du 6 juin (date de début de l'attaque pollinique pour 1983 en Lorraine), le score moyen du groupe traité par produit actif est significativement et constamment inférieur à celui du groupe traité par placebo.

Tolérance

Le produit actif a été bien toléré ; on retrouve fréquemment un endolorissement local au point d'injection, mais sans différence significative entre le produit actif et le produit placebo. Il n'a pas été constaté de réactions d'intolérance à distance du point d'injection.

Comparaison des taux IgE et IgG anti-pollens de phléole

Systématiquement, chez tous les sujets entrant dans cette étude, les taux IgE et IgG anti-pollens de phléole ont été déterminés avant la première injection du produit et dans la semaine qui a suivi la dernière injection.

Les comparaisons pour chaque type d'anticorps avant et après traitement, sujets traités par gammaglobulines et sujets avec produits placebo ne montrent aucune modification significative.

Étude ouverte (Paris)**

Modalités

Le protocole a été suivi durant la même saison pollinique 83 avec les mêmes exigences, les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que dans l'étude en double insu de Nancy ; seul le produit actif a été utilisé.

25 sujets (12 femmes et 13 hommes) consultants du Centre d'allergologie de l'hôpital Lariboisière, ont été soumis à cette étude ouverte.

La répartition par âge est la suivante :

- 16-25 ans, 6 patients ;
- 26-35 ans, 5 patients ;
- 36-45 ans, 8 patients ;
- 46-55 ans, 6 patients.

Les observations comportent rhinopathie et conjonctivite saisonnière dans la majorité des cas (18 sur 25) et plus rarement de l'asthme (7 sur 25).

L'ancienneté de la pollinose variait de 3 à 23 ans.

La plupart des patients ont commencé leurs injections de gammaglobulines, 2 fois par semaine la 3^e semaine de mai :

- du 8 au 15 mai, 8 sujets ;
- du 16 au 22 mai, 15 sujets ;
- du 30 mai au 5 juin, 2 sujets.

La durée des traitements se répartissait de la façon suivante : 2 semaines pour 1 sujet (abandon), 3 semaines pour 5 sujets, 5 semaines pour 14 sujets et 6 semaines pour 5 sujets.

RÉSULTATS

Ils ont été appréciés par analyse de scores hebdomadaires dans l'étude de Nancy sus-décrite.

Le score global (fig. 3) met en valeur une amélioration d'ensemble dès les deux premières semaines de juin. Le score-symptôme (S) (fig. 5) subit une élévation maximale la dernière semaine de mai et une régression rapide la 1^{re} et la 2^e semaines de juin (tableau VI).

Le score détaillé des symptômes (fig. 6) fait apparaître une amélioration importante des symptômes de rhinopathie pollinique dès la 1^{re} semaine de juin, avec une très discrète reprise éphémère la 3^e semaine, une courbe analogue pour les symptômes d'asthme, une régression lente et progressive des symptômes oculaires.

Pour le score médicament (fig. 5) les valeurs hebdomadaires ne dépassent pas la valeur de deux points selon les mêmes critères que pour l'étude en double insu de Nancy ; une très discrète élévation de la consommation est observée les deux dernières semaines de juin (tableau VII).

L'évolution d'ensemble a été jugée bonne 14 fois sur 25, utile 6 fois sur 25, nulle 4 fois sur 25, par rapport à l'année pollinique 1982. L'écart observé dans le temps entre cette étude et celle de Nancy sus-décrite

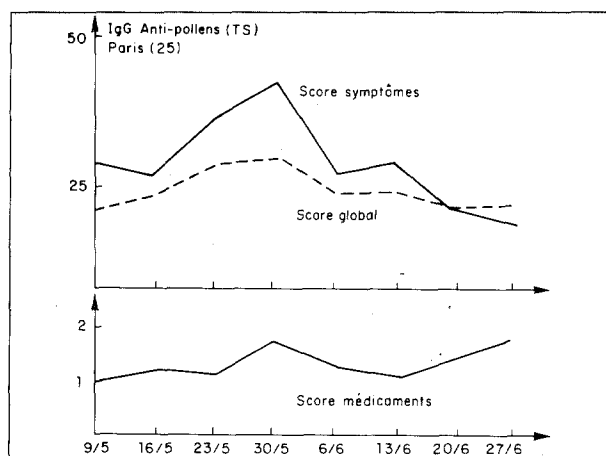


Fig. 5.

TABLEAU VI. - Score-symptômes

Semaines mai 1983	9	16	23	30
Nombre	8	23	22	21
Score moyen	19	22	35,8	40,8

Semaines juin 1983	16	9	9	6
Nombre	16	9	9	6
Score moyen	27,1	26,6	17,2	13,3

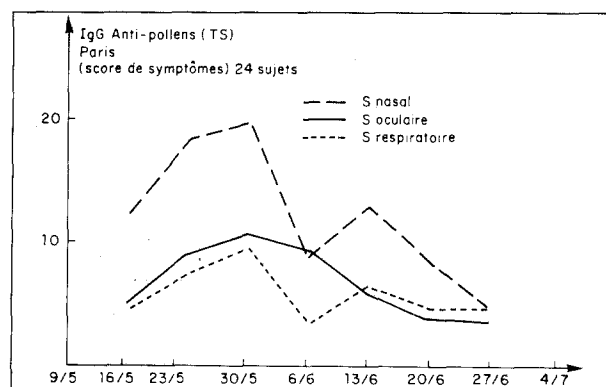


Fig. 6. - Score détaillé des symptômes.

TABLEAU VII. - Score-médicaments

Semaines mai 1983	9	16	22	30
Nombre	8	23	22	21
Score moyen	1,13	1,3	1,3	1,86

Semaines juin 1983	6	12	20	27
Nombre	6	12	20	27
Score moyen	1,5	1,33	1,67	2

où l'amélioration du score total ne devient significative qu'à partir du 20 juin, s'explique par les conditions météorologiques différentes aussi bien pour les valeurs moyennes de l'humidité (87,7 - 72,2) que pour celles des températures (10,75 - 11,24) ; les températures moyennes sont très voisines à partir de la 1^{re} décade

TABLEAU VIII. - Moyenne pour l'année 1983

		1 ^{re} décade	2 ^e décade	3 ^e décade
		Humidité (%)		
Mai	Paris	79,3	79,6	69,3
	Nancy	85,2	85,6	87,1
Juin	Paris	70,6	59,2	77,2
	Nancy	73,6	66,3	79,3
Juillet	Paris	75	63,5	68,6
	Nancy	75,9	65,6	64,1
		Température (C°)		
Mai	Paris	11,31	10,75	12,02
	Nancy	11,19	11,24	10,39
Juin	Paris	19,72	15,93	17,75
	Nancy	19,16	15,24	17,92
Juillet	Paris	20,66	23,49	22,60
	Nancy	20,19	22,85	23,79

de juin, mais les pourcentages moyens d'humidité ne se rapprochent qu'à partir de la dernière décade de juin (tableau VIII).

Tolérance

Les réactions douloureuses locales sont fréquentes mais habituellement discrètes et éphémères. Hormis cet inconvénient, la tolérance est bonne chez 17 sujets sur 25. Trois patients ont observé des réactions douloureuses plus intenses et prolongées (persistant 4 jours dans une observation) et trois patients se sont plaints de malaises lipothymiques responsables d'un abandon, sans signe évocateur, cependant, de choc anaphylactique ni d'urticaire.

Comparaison des taux d'IgE et d'IgG anti-pollens de phléole

Il n'est pas noté de variations significatives dans les valeurs observées avant et après traitement.

COMMENTAIRES

Synthèse des résultats

Ces deux études mettent en évidence une action thérapeutique positive des gammaglobulines à titre élevé d'anticorps IgG anti-pollens chez des sujets présentant une allergie importante aux pollens de graminées. Cette thérapeutique, à elle seule, ne paraît pas réduire complètement les symptômes mais permet de limiter l'usage des thérapeutiques symptomatiques, en particulier les corticoïdes et rend la manifestation pollinique tolérable et moins invalidante.

Interprétation des résultats

IgE

Il est peu probable que les quantités d'immunoglobulines utilisées et le mode d'injection intramusculaire soient susceptibles de modifier significativement la réponse des cellules immunocompétentes en augmentant par exemple les cellules T suppressives, ce qui dans la coopération cellulaire T et B aboutirait à une diminution de la synthèse des anticorps IgE spécifiques. Certes les gammaglobulines sont utilisées pour le traitement du purpura thrombopénique idiopathique dans un dessein immunomodulateur, mais les doses alors prescrites sont très supérieures et la voie d'injection intraveineuse est différente [3, 4].

Rappelons que, dans notre étude, nous avons systématiquement comparé les RAST IgE pollens de graminées avant et après traitement et n'avons observé aucune variation significative.

Anticorps bloquants

La notion même d'anticorps bloquants repose sur une démarche proche de la nôtre ; R. Cooke en 1935 [2] observe que la transfusion de sang d'un donneur désensibilisé aux pollens protège le receveur, atteint de rhinite pollinique et non traité. Loveless [6] devait préciser qu'il s'agissait bien du transfert d'anticorps bloquants. Norman [7] a montré que le niveau des anticorps bloquants pouvait être maintenu par des injections répétées, au minimum, tous les mois.

Bien que le rôle protecteur des anticorps bloquants soit plus controversé dans la pollinose que dans l'allergie aux venins d'hyménoptères [1, 5], notre étude apporte des arguments supplémentaires pour montrer que les anticorps IgG spécifiques injectés par voie intramusculaire peuvent avoir un effet favorable sur les symptômes allergiques. De nouveaux progrès dans la concentration de ces immunoglobulines spécifiques, en améliorant leur efficacité, ouvriraient d'intéressantes perspectives d'avenir.

CONCLUSION

Cette étude pluricentrique sur les effets cliniques et la tolérance de nouvelles préparations d'immunoglobulines à titre élevé d'anticorps IgG spécifiques anti-pollens, met en valeur leur efficacité symptomatique par rapport au placebo dans la pollinose de graminées et leur capacité de réduire significativement les traitements symptomatiques tels que corticoïdes et antihistaminiques.

RÉFÉRENCES

1. Bousquet J., Fontes A., Robinet-Lévy M., Aznar R., Menardo S. L., Michel F. B. - Combination of active and passive immunization in honey bee venom immuno-therapy. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1983, 69 (part 2), 188.
2. Cooke R. A., Barnard J. H., Hebal S., Stull A. - Serologic evidence of immunity with coexisting sensitization in a type of human allergy (hay fever). *J. Exp. Med.*, 1935, 62, 733.
3. Fehr J., Hoffman V., Kappeler U. - Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gammaglobulin. *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 1254.
4. Imbach P., d'Apuzzo V., Hirt A., Rossi E., Vest M., Barandun S., Baumgartner C., Morell A., Schoni M., Wagner H. P. - High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, 1981, 6, 1228.
5. Lessof M. H., Sobotka A. K., Lichtenstein L. M. - Protection against anaphylaxis in hymenoptera sensitive patients by passive immunisation. *J. Allergy clin. Immunol.*, 1976, 57, 246.
6. Loveless M. H. - Repository immunisation in pollen allergy. *J. Immunol.*, 1975, 79, 68.
7. Norman P. S. - Immunotherapy (desensitization) in allergic disease. *Annu. Rev. Med.*, 1975, 26, 337.