



In vitro allergen-induced mRNA expression of signaling lymphocytic activation molecule by PBMC of patients with allergic rhinitis is increased during specific pollen immunotherapy.
Laaksonen K, Junikka M, Lahesmaa R et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003 ; 112 (6): 1171-1177.



La production de SLAM : une conséquence de l'immunothérapie

L'objectif de l'immunothérapie spécifique est de modifier l'activité des cellules T-helper concernées au cours du processus allergique - orientation d'une activité T_H2 en faveur d'une activité T_H1 . Un marqueur de l'activité T_H1 est bien connu ; c'est le SLAM (Signalling Lymphocytic Activation Molecule). Il s'agit d'un récepteur transmembranaire lymphocytaire surexprimé au cours de l'activation cellulaire. Il est associé à une prolifération des lymphocytes T et à la synthèse d'interféron gamma (IFN- γ et interleukine 10 ou IL-10). Des taux élevés de SLAM, d'IFN- γ et IL sont observés chez les patients atteints de maladie auto-immune ; mais on connaît peu l'importance du rôle joué par le SLAM au cours de l'immunothérapie spécifique administrée chez les patients allergiques. Une équipe de chercheurs finlandais a maintenant démontré que la synthèse du SLAM constitue un facteur clé dans la réduction des symptômes allergiques et le succès de l'immunothérapie. Pour mesurer le SLAM, l'équipe a analysé les mRNA, requis pour la synthèse du SLAM, dans les monocytes sanguins (PBMCs).

Chez les patients présentant une rhinite allergique, les taux de SLAM mRNA étaient moins importants que chez les sujets contrôles. Après un an d'immunothérapie spécifique (ITS) dans le cadre d'un traitement d'allergie au bouleau (*Betula verrucosa*), il y a une activité accrue des SLAM mRNA en comparaison avec les patients non traités. De plus, chez les patients répondeurs au traitement (amélioration symptomatique), il a été observé une augmentation précoce de la synthèse du SLAM suivie d'une diminution importante de sa production après 1 an. Chez les patients moins répondeurs, l'augmentation de la synthèse du SLAM est plus progressive sur l'année. Bien que limitée aux PBMC et ne concernant pas les cellules tissulaires, monocytes et cellules dendritiques, ce travail de recherche suggère que le SLAM est bien impliqué dans la balance T_H1/T_H2 . Les auteurs suggèrent que l'activation des cellules T_H1 par le SLAM pourrait être à l'origine de production d'IFN- γ ayant été observé au cours de l'immunothérapie spécifique.

Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites.
Marcucci F, Sensi L, Frati F et al. *Allergy*, 2003 ; 58 : 657- 662.



Marqueurs biochimiques de l'efficacité de l'immunothérapie sublinguale (ITSL) chez l'enfant allergique aux acariens

Une étude menée, en double aveugle contrôlée *versus* placebo, chez les enfants sensibilisés aux acariens a démontré que l'ITS permet d'inhiber la sécrétion nasale, de tryptase et d'IgE spécifiques. Alors que la plupart des études ont pris en compte les scores cliniques pour évaluer l'efficacité des traitements, quelques-unes, seulement, ont étudié les critères immunologiques et inflammatoires. Le manque d'étude clinique menée chez l'enfant peut s'expliquer par le fait qu'il n'existe pas de recommandation officielle concernant l'utilisation de l'ITSL (immunothérapie sublinguale) pour le traitement des allergies persistantes chez l'enfant allergique. Des chercheurs italiens ont mené une étude randomisée auprès de 24 enfants âgés de 4 à 16 ans, monosensibilisés aux acariens et traités par, soit ITSL, soit par placebo, pendant 12 mois. Chez les enfants traités par ITSL, les auteurs ont pu observer une diminution des ECP (Eosinophilic Chemotactic Protein) dans les sécrétions nasales et une discrète augmentation des ECP dans les crachats. Dans le groupe placebo, une augmentation des ECP a été observée dans les sécrétions nasales et de façon encore plus importante dans les crachats. Dans le groupe traité par ITSL, les auteurs ont noté une diminution significative des tryptases dans les crachats mais pas de modification significative des tryptases nasales. Dans le groupe placebo,

le taux de tryptase dans les crachats est resté inchangé alors qu'il a augmenté significativement dans les sécrétions nasales. Une augmentation significative des IgE spécifiques dans les sécrétions nasales a été observée dans le groupe placebo, mais il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concernait les taux d'IgE spécifiques, nasales et sériques. Néanmoins, une amélioration significative et plus importante des scores cliniques a été observée chez les patients traités ainsi que chez les patients sous placebo. Bien que l'objectif de cette étude n'était pas d'évaluer la tolérance du traitement par ITSL chez les enfants présentant une allergie persistante, les auteurs concluent que les effets de l'ITSL comme traitement de ces allergies sont équivalents à ceux observés au cours de leurs études précédentes. Toutefois, ils considèrent que l'inflammation liée à une allergie persistante devrait être évaluée sur une plus longue période qu'une inflammation due à une allergie saisonnière. Les études à long terme ont démontré les bénéfices de l'ITS chez des patients souffrant d'allergie persistante, ce qui n'est pas le cas pour les études à court terme. Les auteurs considèrent que la durée d'un traitement à long terme devrait être de 18 mois ou plus ; il faudra donc allonger la durée des études pour observer d'éventuelles différences entre les traitements.

**Safety of rush insect venom immunotherapy.
The results of a retrospective study in 178 patients.
Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R et al. *Allergy*, 2003 ; 58 : 1176- 9.**

Présentation d'un nouveau protocole pour l'immunothérapie aux venins



Une équipe de l'université de Bonn a développé un nouveau protocole d'immunothérapie pour désensibiliser les patients allergiques aux venins d'insectes. Il s'agit d'un protocole accéléré d'immunothérapie aux venins (ITV) avec des injections quotidiennes de préparations de venin dont la dose augmentait du lundi au vendredi jusqu'à une dose maximale de 100mg/ml. Après une pause durant le temps du week-end, deux doses maximales supplémentaires étaient administrées. Une étude rétrospective portant sur 178 patients ainsi traités, a démontré que le risque maximum de réaction systémique apparaît au cinquième jour puis décroît de façon importante après le week-end et ce, malgré des doses maximales administrées au cours des deux jours suivants, le lundi et mardi suivant. L'équipe émet l'hypothèse que l'arrêt du traitement pendant les deux jours du week-end pourrait expliquer le taux relativement faible de survenue d'événements systémiques. Plus de 5% des européens présentent une histoire de réactions

cutanées généralisées ou systémiques aux venins d'insectes. Pour des patients sensibilisés, les abeilles et les guêpes sont les principaux coupables, de même que certaines activités à risque telles que l'apiculture, la sylviculture ou la manipulation de gâteaux et de pâtisseries. L'immunothérapie conventionnelle visant l'hyposensibilisation s'étend sur quelques semaines tandis que l'ITV accélérée dure 5 à 7 jours et l'ITV ultrarapide, seulement 1 à 3 jours ; avec ce type de protocoles, l'incidence des effets secondaires est de 20% à 45% – les auteurs de l'équipe de Bonn mettent l'accent sur la nécessité de mettre au point un système de mesure universel pour évaluer les réactions systémiques et ils proposent le score Mueller I-IV. Le « Protocole ITV accéléré de Bonn » s'étend sur sept jours avec une pause cruciale d'une durée de 2 jours survenant entre le 5^{ème} et le 6^{ème} jour de traitement. Avec un schéma d'administration de ce type, l'incidence des réactions systémiques n'est plus que de 17,9%.

**Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy.
Wachholz PA, Kristensen Soni N, Till SJ, Durham SR. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 915-922.**

Les IgG spécifiques d'allergènes évitent la transformation des cellules B en cellules présentatrices d'allergènes



Il est désormais bien connu que les cellules B et d'autres cellules présentatrices d'antigènes jouent un rôle clé entre l'exposition aux allergènes et la production d'IgE. Bien que l'immunothérapie (IT) provoque une diminution des anticorps IgE, l'intérêt clinique et le rôle des IgG comme « anticorps bloquant » est plus incertain. Ainsi par exemple, le niveau d'induction des IgG n'est pas toujours corrélé avec le niveau de protection engendré par l'IT. Ceci est particulièrement vrai contre les piqûres de guêpes et d'abeilles. Récemment, des chercheurs du Royaume-Uni et du Danemark ont mené une étude cytométrique qui indique le niveau de liaison entre les complexes IgE spécifiques- allergènes et les récepteurs à faible affinité pour les IgE, situés sur les cellules B mieux connus sous le nom de CD23. Chez les patients présentant un rhume des foins, l'immunothérapie sous-cutanée, mais pas le placebo, était associée à une diminution de la liaison IgE- allergènes et cellules B, ceci étant probablement dû à l'induction d'IgG spécifiques. Les IgG spécifiques du pollen d'herbe n'ont pas d'activité sur la liaison des complexes IgE- allergènes de bouleau sur les cellules B. Ces travaux montrent que les IgG spécifiques d'un allergène

donné ne se fixent pas sur les cellules B pour prévenir la liaison allergène-IgE mais pour prévenir la formation de complexes eux-mêmes. En présence d'une faible concentration d'allergènes, les molécules IgE forment de grands complexes contenant les IgE et l'allergène. A de plus fortes concentrations d'allergènes, les complexes sont plus petits, constitués d'anticorps individualisés avec plusieurs sites inoccupés. Les IgG spécifiques d'un allergène donné chassent en quelque sorte les IgE de ces complexes et ceci est particulièrement évident avec de faibles concentrations d'allergènes. Les auteurs suggèrent que l'IT modifie le caractère des IgG et augmente leur quantité. Leur essai mesure l'activité fonctionnelle des IgG ; c'est sûrement une meilleure évaluation de l'IT qu'un simple dosage de concentration sérique. De plus, cet essai diminue le coût et le temps nécessaire à la culture des cellules T nécessaire pour affirmer la présentation d'antigènes. Le mécanisme des autres cellules APCs (présentatrices d'antigènes) nécessite d'autres essais et une question majeure reste posée : comment l'IT permet-elle l'induction et la production d'IgG bloquants ?