

**L'exposition précoce aux allergènes
représente un facteur déterminant
du risque de développement ultérieur
des maladies allergiques
chez les enfants à risque élevé d'atopie :
hypothèses sur les mécanismes susceptibles
d'être en cause.**

C. PONVERT, J. PAUPE, P. SCHEINMANN

Il est bien établi que l'exposition précoce aux allergènes, pendant les premières semaines et les premiers mois de la vie, représente un important facteur de risque de développer une allergie chez les enfants atopiques : c'est ainsi, par exemple, que la fréquence de l'allergie au pollen de bouleau est significativement plus élevée chez les enfants nés juste avant la période pollinique du bouleau que chez ceux nés à d'autres périodes de l'année. Des constatations identiques ont été faites pour d'autres allergènes, tels les acariens, les pollens de graminées et les animaux domestiques [Rev. in : 4]. Par ailleurs, d'une façon générale, la prévalence des allergies respiratoires (rhinites et rhinoconjonctivites, asthme) et cutanées (dermatite

atopique) est plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte, et tend à décroître avec l'âge.

Ces observations incitent donc à penser que le système immunitaire du nouveau-né, du nourrisson et de l'enfant est particulièrement susceptible aux stimulations allergéniques, et répondrait à ces stimulations par une réponse immunitaire du type Th2 prédominant. Des éléments de réponse à cette hypothèse ont été apportés par diverses études récentes, effectuées chez l'homme et chez l'animal d'expérience ; ces études ont montré que l'orientation des réponses immunitaires des types Th1 et Th2 était profondément influencée par les interactions maternofoetales, pendant la grossesse [5], puis par l'âge, après la naissance [3].

Service de Pneumologie et Allergologie Pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 PARIS.

Tirés à part : C. Ponvert (adresse ci-dessus).

Reçu le 28 mars 1997. Accepté le 28 avril 1997.

PONVERT C., PAUPE J., SCHEINMANN P. – L'exposition précoce aux allergènes représente un facteur déterminant du risque de développement ultérieur des maladies allergiques chez les enfants à risque élevé d'atopie : hypothèses sur les mécanismes susceptibles d'être en cause. *Rev. fr. Allergol.*, 1997, **37** (6), 701-703.

INTERACTIONS MATERNO-FŒTALES

Pendant très longtemps, on a considéré que le système immunitaire du fœtus était profondément immature, et ne pouvait répondre qu'à des stimulations antigéniques puissantes, telles que celles exercées par les infections intra-utérines (syphilis, rubéole, toxoplasmose, etc.). Cependant, il a été montré que les lymphocytes fœtaux pouvaient proliférer et produire de l'interféron-gamma (IFN- γ) après avoir été stimulés *in vitro* par des mitogènes comme la phytohéماغglutinine A (PHA). De plus, les lymphocytes fœtaux se sont révélés capables de proliférer *in vitro*, après stimulation par des allergènes courants (trophallergènes notamment, mais aussi pneumallergènes divers, tels les acariens, pollens et phanères d'animaux), les capacités de réponse de ces lymphocytes augmentant avec l'âge gestationnel. Toutes ces observations suggèrent donc que le système immunitaire du fœtus est capable de répondre à des stimulations allergéniques, que cette capacité de réponse augmente avec l'âge gestationnel et, enfin, que des allergènes courants sont capables de traverser le placenta et de sensibiliser les lymphocytes fœtaux.

Ces résultats ont été confirmés et précisés par plusieurs études récentes montrant que les lymphocytes fœtaux stimulés *in vitro* par des allergènes courants exprimaient d'importantes quantités d'ARN messagers (mARN) pour les interleukines (IL) 4, 10 et 13 ; parallèlement, l'expression du mARN pour l'IFN- γ et la production de cette cytokine par les lymphocytes fœtaux se sont révélées extrêmement faibles. Par ailleurs, des taux détectables d'IL-10 ont pu être mis en évidence dans le placenta d'une importante proportion des fœtus. Finalement, des taux détectables d'IgE sont présents dans le sang de cordon des nouveaux nés à risque élevé d'atopie, et les lymphocytes du sang de cordon de ces enfants répondent aux stimulations par les allergènes courants (trophallergènes notamment, au premier rang desquels les protéines du lait de vache) par une production importante d'IL-4 et une production faible ou nulle d'IFN- γ .

Ces divers résultats suggèrent donc que la réponse immunitaire des lymphocytes fœtaux est une réponse du type Th2 prédominant. Les mécanismes susceptibles d'expliquer une telle polarisation de la réponse immunitaire fœtale restent incomplètement connus ; toutefois, il est possible de suggérer que les interactions immunologiques qui se produisent au niveau du placenta jouent un rôle déterminant, compte tenu du fait que, physiologiquement, les cellules placentaires produisent d'importantes quantités d'IL-4, 5 et 10 chez la souris, et produisent de l'IL-4 et expriment du mARN pour l'IL-10 chez l'homme. Les cellules sources de ces cytokines sont probablement des

lymphocytes Th2, particulièrement abondants dans le placenta, mais aussi, peut-être, des cellules non lymphoïdes constitutives du placenta. Il est d'ailleurs possible que les cytokines du type Th2 produites par les cellules placentaires contribuent à inactiver les lymphocytes Th1 et, par voie de conséquence, à inhiber les réponses immunitaires à médiation cellulaire (IMC), et donc à induire une tolérance vis-à-vis de la semi-allogreffe fœtale.

De nombreuses études, tant *in vitro* que *in vivo* chez l'animal d'expérience, ont clairement montré que l'orientation de la réponse immunitaire dépendait pour l'essentiel de la nature des cytokines présentes dans le micro-environnement, l'IL-4, l'IL-10 et l'IL-13 promouvant les réponses du type Th2, et l'IL-12 et l'IFN- γ les réponses du type Th1. De ce fait, il est probable que, chez les fœtus à risque élevé d'atopie, le micro-environnement placentaire oriente de façon extrêmement précoce les réponses immunitaires vers des réponses du type Th2, favorisant ainsi l'expression ultérieure des maladies allergiques. Ce type de phénomène pourrait expliquer les observations de Cookson *et al*, suggérant l'existence d'une transmission materno-fœtale de l'atopie [2].

INFLUENCE DE L'ÂGE

Comme chez le fœtus, on a pendant longtemps postulé que le système immunitaire du nouveau-né et des nourrissons était immature, sur la base d'observations montrant que les lymphocytes de ces enfants proliféraient peu et produisaient peu de cytokines et d'anticorps, après stimulation *in vitro* par des mitogènes ou des antigènes.

Toutefois, il est maintenant bien établi que des réponses IgE spécifiques sont observées dès le plus jeune âge, lors des premiers contacts avec les allergènes de l'environnement ; chez les nouveaux nés et les nourrissons non atopiques, ces réponses IgE sont transitoires, et font rapidement place à un état de tolérance. L'explication de ce phénomène est peut-être fourni par les résultats d'une étude récente qui montrent que, chez la souris, l'orientation des réponses immunitaires aux stimulations antigéniques et allergéniques varie avec l'âge : c'est ainsi que, chez les souris SJL adultes, l'immunisation par des antigènes divers induit une prolifération des lymphocytes Th1 et rend ces souris capables de développer des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) vis-à-vis de ces mêmes antigènes. A l'inverse, l'immunisation de très jeunes souris induit une expansion des lymphocytes Th2, associée à une incapacité à développer des réactions d'HSR vis-à-vis des antigènes immunisants. Enfin, les résultats de cette étude montrent que le déficit des réactions d'HSR observé chez les souris jeunes peut être levé par

l'injection d'anticorps monoclonaux anti-IL-4 et/ou anti-IL-10, et qu'il résulte d'une inhibition, par l'IL-4 et l'IL-10, de la présentation des antigènes aux lymphocytes Th1 [1].

Il apparaît donc que physiologiquement, peut-être suite à une forte polarisation de la réponse immunitaire vers une réponse du type Th2 pendant la grossesse, les réponses immunitaires des jeunes souris sont des réponses du type Th2 prédominant, qui font progressivement place à des réponses du type Th1 avec l'augmentation de l'âge.

EN CONCLUSION

Les résultats de diverses études récentes, montrant que les réponses immunitaires du fœtus et du très jeune enfant sont physiologiquement orientées vers des réponses du type Th2, accrédi-

tent l'hypothèse selon laquelle la période de la grossesse et les premiers mois de la vie représentent une période à risque élevé de sensibilisation par les allergènes de l'environnement. Ce risque pourrait d'ailleurs être majoré par un certain nombre de facteurs environnementaux non allergéniques, tels le tabagisme maternel, la pollution atmosphérique domestique, les infections virales, etc.

Chez le nouveau-né normal, ces sensibilisations présenteraient un caractère transitoire non pathogène, du fait d'une réorientation rapide des réponses immunitaires vers des réponses du type Th1 prédominant. Chez l'enfant prédisposé génétiquement à l'atopie, cette réorientation de la réponse immunitaire ne se ferait pas ou que mal, expliquant ainsi la perpétuation et l'aggravation ultérieures des sensibilisations et des manifestations allergiques.

RÉFÉRENCES

1. Cha D.J., Coffman R.L., Stohlman S.A. – Exposure to Th2 cytokines in vivo before encounter with antigen selects for T helper cell subsets via alterations in antigen-presenting cell function. *J. Immunol.*, 1996, 157, 2830-2836.
2. Cookson W.O.C.M., Young R.P., Sandford A.J. *et al.* – Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet*, 1992, 340, 381-384.
3. Koning H., Baert M.R.M., Orange A.S. *et al.* – Development of immune functions related to allergic mechanisms in young children. *Pediatr. Res.*, 1996, 40, 363-375.
4. Paupe J. – Prévention de l'allergie : mois de naissance. In : *Allergologie pédiatrique*, 1 Vol., pp. 518. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1994.
5. Warner J.A., Jones A.C., Miles E.A. *et al.* – Maternofoetal interaction and allergy. *Allergy*, 1996, 51, 447-451.

