



Hypersensibilité au formaldéhyde : mécanisme d'action Hypersensitivity to formaldehyde: Mechanism of action

F. Pons-Lebeau

EA3771, inflammation et environnement dans l'asthme, faculté de pharmacie, université Louis-Pasteur-Strasbourg I,
74, route du rhin, BP 60024, 67401 Illkirch, France

Résumé

Le formaldéhyde, polluant des milieux industriel et domestique, exerce un certain nombre d'effets sur le système respiratoire. En milieu professionnel, il est responsable d'asthme, même si cette affection est relativement peu fréquente. En milieu domestique, il favoriserait la sensibilisation aux pneumallergènes communs et le développement d'un asthme, et augmenterait la réponse bronchique, à allergène, des sujets asthmatiques. Le présent article fait le point sur les mécanismes susceptibles d'expliquer ces effets. La réactivité du formaldéhyde et sa capacité à réagir avec les protéines pour former des adduits pourraient expliquer la réponse immunitaire IgE-dépendante observée chez certains travailleurs exposés au formaldéhyde. Ces mêmes propriétés pourraient aussi augmenter l'immunogénicité des pneumallergènes et expliquer ainsi le risque accru de sensibilisation et d'asthme allergique décrit en milieu intérieur. Le formaldéhyde est un puissant irritant. Cette activité, susceptible d'induire une inflammation neurogène, d'activer la dégranulation des mastocytes, d'inhiber la clairance mucociliaire et d'augmenter la perméabilité de l'épithélium respiratoire, pourrait expliquer la plupart des effets respiratoires du formaldéhyde. Le formaldéhyde serait également capable d'activer les cellules structurales pour induire la production de cytokines pro-inflammatoires, l'expression de molécules d'adhérence ou un stress oxydant. Ces effets pourraient aussi contribuer au développement d'un asthme ou à l'aggravation de la réponse bronchique aux pneumallergènes. Ainsi, les données de la littérature suggèrent que l'action du formaldéhyde au niveau respiratoire fasse intervenir des mécanismes multiples. Cependant, des études sont encore nécessaires pour confirmer et mieux caractériser ces mécanismes.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Formaldehyde is an industrial and domestic pollutant that has several effects on the respiratory system. In exposed workers, formaldehyde can trigger asthma, although this does not occur very frequently. Indoor exposure to formaldehyde can promote sensitization to common aeroallergens, the development of asthma, and it may increase the bronchial response to allergen in asthmatic individuals. In the present article, we review the mechanisms that may explain these respiratory effects. The reactivity of formaldehyde and its capacity to form adducts with proteins can explain the IgE immune response that occurs in some exposed workers. They may also allow formaldehyde to enhance the immunogenicity of aeroallergens, thus explaining the increased risk of sensitization and of asthma associated with indoor exposure to this substance. Formaldehyde is also a potent irritant. This property, which may cause neurogenic inflammation, mast cell degranulation, inhibition of mucociliary clearance and an increase in the permeability of the airway epithelium, may explain most of the respiratory effects of formaldehyde. Formaldehyde is able to activate structural cells to induce pro-inflammatory cytokine production, adhesion molecule expression and oxidative stress, effects which can also contribute to the development of asthma or to exacerbation of the bronchial response to aeroallergens. Thus, published data suggest that the respiratory activity of formaldehyde involves several different mechanisms. However, further investigation is necessary to confirm and to characterize these mechanisms more fully.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Formaldéhyde ; Allergie ; Asthme ; Irritation ; Inflammation ; Stress oxydant

Keywords: Formaldehyde; Pathophysiology; IgE; Allergy; Asthma

Adresse e-mail : pons@pharma.u-strasbg.fr.

0335-7457/\$ – see front matter © 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.allerg.2007.01.004

Please cite this article in press as: Pons-Lebeau F, Hypersensibilité au formaldéhyde : mécanisme d'action, Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique (2007), doi:10.1016/j.allerg.2007.01.004

1. Introduction

Le formaldéhyde, ou aldéhyde formique, est largement utilisé en milieu industriel dans des secteurs d'activité variés (industries chimiques, textiles, agro-alimentaires, cosmétiques ou pharmaceutiques, secteur hospitalier, ébénisterie, ...) pour des applications extrêmement diverses (intermédiaire de synthèse, production de résines destinées à la fabrication de nombreux matériaux, désinfectant, conservateur, ...) [1]. Le formaldéhyde est également présent dans la fumée de tabac ou les gaz d'échappement des automobiles. Ses sources nombreuses sont à l'origine d'expositions professionnelles ou domestiques survenant essentiellement par contact cutané ou par inhalation.

Le formaldéhyde est largement connu pour son action irritante sur les muqueuses respiratoire, cutanée et oculaire, et pour son activité cancérogène [1]. Il peut également déclencher des allergies cutanées qui se manifestent par un eczéma de contact ou une urticaire [1]. En milieu professionnel, des cas d'asthme au formaldéhyde ont été rapportés, même si cette affection est relativement peu fréquente comme le montrent les chiffres de l'Observation nationale des asthmes professionnels [2,3]. Des travaux cliniques et expérimentaux ont également suggéré que l'exposition au formaldéhyde en milieu domestique favorise la sensibilisation aux pneumallergènes communs et le développement d'un asthme, et augmente la réponse bronchique, à l'allergène, des sujets asthmatiques [4–9]. Le présent article fait le point sur les mécanismes susceptibles d'expliquer les effets respiratoires du formaldéhyde.

2. Formation d'adduits aux protéines et potentiel sensibilisant

Un mécanisme allergique a été proposé pour expliquer les cas d'asthme au formaldéhyde observés en milieu professionnel. Les données cliniques montrent que la proportion de sujets exposés qui présentent des IgE spécifiques du formaldéhyde est faible, suggérant que la sensibilisation allergique au formaldéhyde existe, mais qu'elle est rare [10–13]. Le mécanisme largement invoqué pour expliquer le potentiel sensibilisant des substances chimiques industrielles ou médicamenteuses est la formation d'adduits protéiques. En effet, les sensibilisants chimiques sont très souvent des molécules réactives qui se comportent comme des haptènes et se lient aux résidus hydroxyl, amino ou thiol des protéines tissulaires pour former des conjugués agissant comme des antigènes. Dans le domaine de l'asthme professionnel, ce mécanisme a été étudié pour les diisocyanates [14]. Des travaux menés sur des cellules épithéliales bronchiques humaines et chez l'animal de laboratoire ont permis de mettre en évidence que les diisocyanates forment des adduits avec un certain nombre de protéines ou de peptides, dont la kératine, l'actine, la tubuline et le glutathion, tous abondants dans le tractus et l'épithélium respiratoires. Les aldéhydes, dont le formaldéhyde, sont des composés électrophiles capables de former des bases de Schiff avec les groupements amino des protéines. Ainsi, à l'instar des diisocyanates, le formaldéhyde pourrait se comporter comme un haptène capable de se lier à une protéine porteuse pour

déclencher une réponse immunitaire et la production d'anticorps anti-formaldéhyde. Une étude a tenté d'appréhender une liaison potentielle du formaldéhyde dans les voies aériennes. Cette étude, réalisée à l'aide de formaldéhyde radiomarqué sur du mucus nasal, a montré que le formaldéhyde se lie majoritairement à un composant du mucus qui pourrait être l'albumine [15].

La propension du formaldéhyde à former des adduits protéiques pourrait également expliquer le risque accru de sensibilisation aux pneumallergènes et d'asthme observé chez les personnes exposées au formaldéhyde en milieu domestique [6,7]. En effet, les protéines chimiquement modifiées sont reconnues par les récepteurs « éboueurs » (*scavenger receptor*) présents à la surface des phagocytes. Cette reconnaissance conduit à leur endocytose, leur dégradation et leur reconnaissance par le système immunitaire inné. Or, les protéines modifiées par les aldéhydes tels que le formaldéhyde sont détectées par les récepteurs « éboueurs » [16]. Ainsi, la liaison du formaldéhyde aux pneumallergènes pourrait contribuer à augmenter l'immunogénicité de ces allergènes en favorisant leur présentation au système immunitaire. En accord avec cette hypothèse, des travaux ont montré que la sensibilisation de souris avec de l'ovalbumine pré-incubée en présence de glycoaldéhyde se traduit par une augmentation de la réponse anticorps anti-ovalbumine, et que cet effet est lié à une augmentation de la présentation de l'antigène modifié aux cellules T [17].

Ainsi, la réactivité du formaldéhyde et sa capacité à réagir avec les protéines pour former des adduits pourraient expliquer la réponse immunitaire IgE-dépendante observée chez certains travailleurs exposés au formaldéhyde, ainsi que le risque accru de sensibilisation et d'asthme décrit en milieu domestique.

3. Propriétés irritantes du formaldéhyde

Le formaldéhyde est un puissant irritant [1]. Cette propriété pourrait expliquer la plupart des effets respiratoires du formaldéhyde.

3.1. Irritation et inflammation neurogène

Chez le sujet sain, l'inhalation de formaldéhyde provoque un afflux d'éosinophiles et une augmentation de la concentration en protéines dans le liquide de lavage nasal [18]. De même, chez le rat, l'inhalation aiguë de formaldéhyde induit un afflux de neutrophiles et de cellules mononuclées dans les voies respiratoires, ainsi qu'une augmentation de perméabilité vasculaire trachéale et bronchique [19,20]. La stimulation des fibres sensibles par les irritants provoque la libération de neuropeptides, tels que le *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) ou la substance P, responsables d'une inflammation neurogène. Deux études expérimentales ont tenté d'appréhender le rôle de ce mécanisme dans l'action du formaldéhyde au niveau respiratoire. Ces travaux ont montré que chez le rat sain, la déplétion des neuropeptides par la capsaïcine réduit l'afflux de cellules inflammatoires induit par l'inhalation de formaldéhyde [19]. De même, un inhibiteur sélectif des récepteurs NK1 des tachykinines abolit l'augmentation de perméabilité

vasculaire trachéale et bronchique provoquée par l'inhalation de formaldéhyde [20].

Ainsi, l'activation des fibres nerveuses sensitives et la libération des neuropeptides pourraient représenter un des mécanismes d'action du formaldéhyde dans les voies aériennes.

3.2. Irritation et activation mastocytaire

Une des cellules majeures dans la réponse à l'allergène est le mastocyte, qui constitue une source importante de médiateurs broncho-actifs et pro-inflammatoires. Deux études ont analysé le rôle de cette cellule dans l'action du formaldéhyde au niveau respiratoire. Fujimaki et al. ont rapporté que des faibles concentrations de formaldéhyde augmentent la libération d'histamine induite par l'allergène à partir de mastocytes péritonéaux de rats ou de mastocytes dérivés de la moelle osseuse de souris [21]. De plus, Lino dos Santos Franco et al. ont observé que la déplétion des mastocytes par le composé 48/80, réduit significativement l'infiltrat de cellules inflammatoires induit par l'inhalation de formaldéhyde chez le rat [19].

Ainsi, le mastocyte pourrait également être une cible importante dans l'action du formaldéhyde au niveau respiratoire.

3.3. Irritation et épithélium respiratoire

Dans les voies aériennes, l'épithélium respiratoire, qui joue un rôle important de défense en assurant les fonctions de

barrière physique et de clairance mucociliaire, constitue une cible majeure des toxiques inhalés. Certains irritants sont capables d'altérer les propriétés de barrière de l'épithélium respiratoire et de faciliter ainsi l'accessibilité de la muqueuse respiratoire aux allergènes. Ainsi, l'exposition de monocouches de cellules épithéliales bronchiques humaines à de la fumée de cigarettes, qui renferme du formaldéhyde, se traduit par une baisse de la résistance électrique de ces cultures, associée à une augmentation du passage de l'allergène au travers de la monocouche épithéliale [22]. Des travaux, réalisés in vivo chez le rat ou sur des préparations isolées d'épithélium cilié de grenouille, ont montré que le formaldéhyde provoque des lésions de l'épithélium respiratoire, ainsi qu'une inhibition de la fonction mucociliaire [23–25].

Ainsi, le formaldéhyde pourrait contribuer à augmenter d'une part, les risques de sensibilisation allergénique chez des sujets sains, et d'autre part, l'intensité de la réponse bronchique à l'allergène chez des sujets sensibilisés, en favorisant la pérennisation des pneumallergènes dans les voies respiratoires et leur accès à la muqueuse bronchique.

4. Activités pro-inflammatoires du formaldéhyde

La capacité du formaldéhyde à induire une inflammation [19,20] ou à augmenter la réponse inflammatoire bronchique provoquée par l'allergène [8,9] pourrait faire intervenir des mécanismes autres que ceux liés à ses propriétés irritantes.

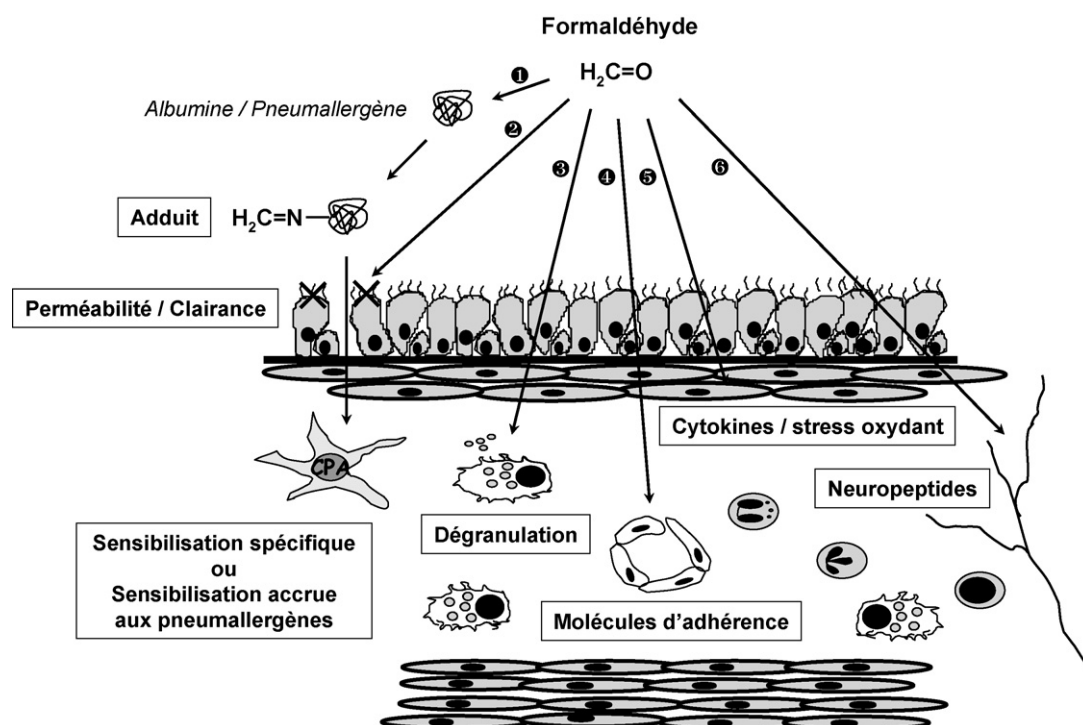


Fig. 1. Mécanismes potentiels dans l'action du formaldéhyde au niveau respiratoire. ① Formation d'adduits aux protéines pouvant conduire à une sensibilisation spécifique ou à un risque accru de sensibilisation aux pneumallergènes. ② Augmentation de la perméabilité de l'épithélium bronchique et diminution de la clairance mucociliaire susceptibles de favoriser la réponse bronchique à l'allergène. ③ Dégranulation des mastocytes pouvant conduire à des effets broncho-actifs et pro-inflammatoires. ④ Expression des molécules d'adhérence au niveau vasculaire. ⑤ Production de cytokines et d'un stress oxydant dans les cellules structurales, et ⑥ Libération de neuropeptides par les fibres nerveuses sensitives susceptibles d'induire ou de favoriser une inflammation CPA : cellule présentatrice de l'antigène.

4.1. Afflux des cellules inflammatoires

Des données de la littérature suggèrent que le formaldéhyde provoque ou favorise l'afflux des cellules inflammatoires en agissant sur les cellules structurales. En effet, dans les kératinocytes humains en culture, le formaldéhyde augmente la production d'IL-1 et d'IL-8 induite par les esters de phorbol, suggérant que l'exposition au formaldéhyde est susceptible d'aggraver la réponse inflammatoire des cellules structurales en augmentant leur capacité à produire des cytokines et des médiateurs chimioattractants [26]. De plus, dans les cellules endothéliales humaines dérivées de la muqueuse nasale, le formaldéhyde augmente l'expression des molécules d'adhérence « ICAM-1 » et « VCAM-1 » et l'adhésion des éosinophiles [27].

Ainsi, le formaldéhyde pourrait provoquer ou favoriser le développement d'un infiltrat cellulaire dans les voies aériennes en augmentant la capacité des cellules structurales à attirer et interagir avec les cellules inflammatoires.

4.2. Stress oxydant

Le formaldéhyde est toxique pour la cellule. Des études sur des hépatocytes en culture ont montré que cette cytotoxicité résulte d'un stress oxydant [28]. En accord avec cette hypothèse, l'administration de vitamine E anti-oxydante inhibe l'hépatotoxicité induite par le formaldéhyde chez le rat [29]. Cette action pro-oxydante pourrait contribuer à l'activité pro-inflammatoire du formaldéhyde dans les voies aériennes, ainsi qu'à une action lésionnelle sur l'épithélium respiratoire susceptible d'aggraver la réponse bronchique à allergène.

5. Conclusion

L'analyse des données de la littérature suggère que l'action du formaldéhyde au niveau respiratoire fait intervenir des mécanismes multiples (Fig. 1). Ces mécanismes sont la formation d'adduits aux protéines, l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium respiratoire, l'inhibition de la clairance mucociliaire, l'activation des fibres nerveuses sensitives et des mastocytes, ainsi que l'induction de la production de cytokines, de l'expression des molécules d'adhérence ou d'un stress oxydant. Cependant, les travaux expérimentaux ayant exploré ces mécanismes restent peu nombreux. D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer et mieux caractériser l'action du formaldéhyde au niveau respiratoire.

Références

- [1] INRS. Le point des connaissances sur le formaldéhyde. Travail et Sécurité 2006;666.
- [2] Leroyer Ch, Dewitte JD. Asthme au Formaldéhyde. In: Bessot JC, Pauli G, editors. L'asthme Professionnel. Orange: Editions Margaux; 1999. p. 353–63.
- [3] Kopferschmitt-Kubler M-C, Popin E, Vervloet D, Ameille J, Pauli G. L'observatoire national des asthmes professionnels. Rev Fr Allergol Immunol Clin 2003;43:6.

- [4] Tarkowski M, Gorski P. Increased IgE antiovalbumin level in mice exposed to formaldehyde. Int Arch Allergy Immunol 1995;106:422–4.
- [5] Riedel F, Hasenauer E, Barth PJ, Kozirowski A, Rieger CH. Formaldehyde exposure enhances inhalative allergic sensitization in the guinea pig. Allergy 1996;51:94–9.
- [6] Garrett MH, Hooper MA, Hooper BM, Rayment PR, Abramson MJ. Increased risk of allergy in children due to formaldehyde exposure in homes. Allergy 1999;54:330–7.
- [7] Rumchev KB, Spickett JT, Bulsara MK, Phillips MR, Stick SM. Domestic exposure to formaldehyde significantly increases the risk of asthma in young children. Eur Respir J 2002;20:403–8.
- [8] Sadakane K, Takano H, Ichinose T, Yanagisawa R, Shibamoto T. Formaldehyde enhances mite allergen-induced eosinophilic inflammation in the murine airway. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2002;21:267–76.
- [9] Casset A, Marchand C, Purohit A, le Calve S, Uring-Lambert B, Donnay C, et al. Inhaled formaldehyde exposure: effect on bronchial response to mite allergen in sensitized asthma patients. Allergy 2006;61:1344–50.
- [10] Kramps JA, Peltenburg LT, Kerklaan PR, Spijksma FT, Valentijn RM, Dijkman JH. Measurement of specific IgE antibodies in individuals exposed to formaldehyde. Clin Exp Allergy 1989;19:509–14.
- [11] Wantke F, Focke M, Hemmer W, Bracun R, Wolf-Abdolwahab S, Gotz M, et al. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. Allergy 2000;55:84–7.
- [12] Grammer LC, Harris KE, Shaughnessy MA, Sparks P, Ayars GH, Altman LC, et al. Clinical and immunologic evaluation of 37 workers exposed to gaseous formaldehyde. J Allergy Clin Immunol 1990;86:177–81.
- [13] Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, Harris KE, Wu AF. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. J Allergy Clin Immunol 1991;87:48–57.
- [14] Pons F. Animal models of occupational asthma: isocyanates and anhydride acids. Drug Discovery Today 2006;3:213–8.
- [15] Bogdanffy MS, Morgan PH, Starr TB, Morgan KT. Binding of formaldehyde to human and rat nasal mucus and bovine serum albumin. Toxicol Lett 1987;38:145–54.
- [16] Horiuchi S, Murakami M, Takata K, Morino Y. Scavenger receptor for aldehyde-modified proteins. J Biol Chem 1986;261:4962–6.
- [17] Allison ME, Fearon DT. Enhanced immunogenicity of aldehyde-bearing antigens: a possible link between innate and adaptive immunity. Eur J Immunol 2000;30:2881–7.
- [18] Pazdrak K, Gorski P, Krakowiak A, Ruta U. Changes in nasal lavage fluid due to formaldehyde inhalation. Int Arch Occup Environ Health 1993;64:515–9.
- [19] Lino dos Santos Franco A, Damazo AS, Beraldo de Souza HR, Domingos HV, Oliveira-Filho RM, Oliani SM, et al. Pulmonary neutrophil recruitment and bronchial reactivity in formaldehyde-exposed rats are modulated by mast cells and differentially by neuropeptides and nitric oxide. Toxicol Appl Pharmacol 2006;214:35–42.
- [20] Ito K, Sakamoto T, Hayashi Y, Morishita M, Shibata E, Sakai K, et al. Role of tachykinin and bradykinin receptors and mast cells in gaseous formaldehyde-induced airway microvascular leakage in rats. Eur J Pharmacol 1996;307:291–8.
- [21] Fujimaki H, Kawagoe A, Bissonnette E, Befus D. Mast cell response to formaldehyde. 1. Modulation of mediator release. Int Arch Allergy Immunol 1992;98:324–31.
- [22] Rusznak C, Sapsford RJ, Devalia JL, Justin John R, Hewitt EL, Lamont AG, et al. Cigarette smoke potentiates house dust mite allergen-induced increase in the permeability of human bronchial epithelial cells in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 1999;20:1238–50.
- [23] Morgan KT, Patterson DL, Gross EA. Responses of the nasal mucociliary apparatus of F-344 rats to formaldehyde gas. Toxicol Appl Pharmacol 1986;82:1–13.
- [24] Flo-Neyret C, Lorenzi-Filho G, Macchione M, Garcia ML, Saldiva PH. Effects of formaldehyde on the frog's mucociliary epithelium as a

- surrogate to evaluate air pollution effects on the respiratory epithelium. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:639–43.
- [25] Monteiro-Riviere NA, Popp JA. Ultrastructural evaluation of acute nasal toxicity in the rat respiratory epithelium in response to formaldehyde gas. *Fundam Appl Toxicol* 1986;6:251–62.
- [26] Ushio H, Nohara K, Fujimaki H. Effect of environmental pollutants on the production of pro-inflammatory cytokines by normal human dermal keratinocytes. *Toxicol Lett* 1999;105:17–24.
- [27] Kim WJ, Terada N, Nomura T, Takahashi R, Lee SD, Park JH, et al. Effect of formaldehyde on the expression of adhesion molecules in nasal microvascular endothelial cells: the role of formaldehyde in the pathogenesis of sick building syndrome. *Clin Exp Allergy* 2002;32:287–95.
- [28] Teng S, Beard K, Pourahmad J, Moridani M, Easson E, Poon R, et al. The formaldehyde metabolic detoxification enzyme systems and molecular cytotoxic mechanism in isolated rat hepatocytes. *Chem Biol Interact* 2001;130-132:285–96.
- [29] Gulec M, Gurel A, Armutcu F. Vitamin E protects against oxidative damage caused by formaldehyde in the liver and plasma of rats. *Mol Cell Biochem* 2006;290:61–7.