



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2012) xxx–xxx

Les cofacteurs de l'allergie respiratoire

The cofactors of respiratory allergy

F. de Blay*, C. Lutz, A. Casset, C. Barnig

Unité de pneumologie, d'allergologie et de pathologie respiratoire de l'environnement,
hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg, France

Résumé

Les dix dernières années ont permis de découvrir que le système immunitaire adaptatif n'était peut-être pas le seul en cause dans la genèse des mécanismes allergiques. Le rôle du système immunitaire inné dans l'induction des allergies ouvre de nouvelles perspectives qui sont déjà au stade d'expérimentation clinique dans des nouvelles formes de désensibilisation. Cependant, à côté de la génétique, l'environnement tient une place très importante : la nature de l'allergène, les caractéristiques physiques, l'inhalation concomitante de polluants chimiques ou biologiques peuvent modifier l'importance de la réponse bronchique allergique. Ainsi, l'allergologue qui est devenu de plus en plus précis dans son diagnostic allergologique grâce au développement des allergènes recombinants doit aussi avoir en tête tous les éventuels cofacteurs qui peuvent intervenir dans la genèse des symptômes du patient.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergène ; Cofacteurs ; Immunité innée ; Polluants chimiques ; Endotoxines

Abstract

The last decade has revealed that the adaptive immune system was not the only factor in the pathogenesis of allergic mechanisms. The role of the innate immune system in the induction of allergies opens up new prospects that are already at the stage of clinical experimentation, e.g., with new forms of desensitization. However, besides genetics, the environment plays a very important part : the nature of the allergen, physical characteristics, and concomitant inhalation of chemical or biological pollutants could modify the importance of allergic bronchial responsiveness. Thanks to recombinant allergens, diagnosis in allergy is more and more precise. However, clinicians must still keep in mind the potential role of cofactors that may be involved in the patient's symptoms.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Allergen; Cofactors; Innate immunity; Chemical pollutants; Endotoxins

1. Introduction

Depuis le début des années 1990 [1], il a été démontré que l'exposition dans la petite enfance aux allergènes d'acariens est un facteur de risque d'apparition de l'asthme. Ces données ont été confirmées plus récemment [2,3]. Par ailleurs, l'exposition à l'allergène chez des sujets présentant des IgE spécifiques vis-à-vis de cet allergène augmente le risque de développer des symptômes d'asthme [4,5]. Cependant, si les allergènes sont importants pour l'apparition des symptômes chez les patients asthmatiques allergiques, un certain nombre de cofacteurs de la réponse

bronchique allergique a été objectivé au cours des dix dernières années. On peut ainsi décrire des facteurs intrinsèques liés à la nature même de l'allergène et des facteurs extrinsèques en rapport avec la taille des particules qui les portent ou l'inhalation concomitante de polluants non allergéniques. Les mécanismes physiopathologiques qui pourraient expliquer l'action de ces cofacteurs sont principalement d'ordre inflammatoires. Cependant, d'autres mécanismes pourraient être mis en jeu.

2. Les facteurs intrinsèques

2.1. Propriétés non allergéniques des allergènes

Une relation dose dépendante entre les concentrations d'IgE totales sériques et l'apparition d'un asthme a été démontrée

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Frederic.deblay@chru-strasbourg.fr (F. de Blay).

dans un environnement pauvre en allergène d'acariens et en polluants extérieurs (Tucson Arizona) par Burrows et al. [6] en 1989. Ce travail concluait que l'asthme était le plus souvent une maladie en relation avec la présence d'IgE et par conséquent avait une origine allergique bien que l'allergène en cause ne soit pas toujours objectivé. Ces données ont été confirmées dans un environnement semblable (Los Alamos Arizona) [7]. Ainsi, une concentration d'IgE totales sériques plus élevée que la normale et la présence de récepteur de haute affinité pour les IgE dans la muqueuse bronchique semble être un marqueur de l'asthme qu'il soit « allergique » ou intrinsèque [8].

Pour Platts-Mills et al., le caractère « asthmogène » d'un allergène pourrait se définir par l'importance du rapport IgE spécifique vis-à-vis de l'allergène sur les concentrations d'IgE totales sériques. Lorsque l'on compare une population de même âge de 224 enfants néo-zélandais (exposés aux acariens) à 797 enfants suédois (non exposés aux acariens), on observe une concentration moyenne d'IgE totales chez les enfants néo-zélandais présentant un asthme de 218 UI/mL contre 65,2 UI/mL chez les suédois [9]. La fréquence de l'asthme en Nouvelle-Zélande est de 21,8 % et en Suède de 9,4 %. Dix pour cent des IgE totales des enfants néo-zélandais correspondent aux IgE spécifiques anti-acariens tandis que ce pourcentage n'était que de 0,8 % chez les suédois. Pour l'allergie au chat, les rapports étaient identiques en Suède et en Nouvelle-Zélande (moins de 1 %). Ainsi les quantités d'IgE spécifiques vis-à-vis des acariens pourraient expliquer les concentrations plus importantes d'IgE totales retrouvées chez les enfants asthmatiques néo-zélandais et la différence de prévalence de l'asthme entre ces deux pays.

L'hypothèse du caractère plus asthmogène des acariens a été validée lors d'expérimentation clinique chez l'homme. En effet, la réaction retardée bronchique est un modèle d'inflammation qui se rapprocherait le plus de l'asthme chronique. Lors de tests de provocation bronchique réalisés de façon standardisés avec des allergènes différents, nous avons pu montrer que les acariens entraînaient une réponse bronchique retardée dans 60 % des cas alors qu'elle n'était que de 16 % avec le chat ($p < 0,01$) [10]. Les réponses retardées survenaient plus fréquemment chez des patients dont les concentrations sériques d'IgE spécifiques vis-à-vis des acariens étaient plus élevées et avaient une hyper réactivité bronchique significativement plus importante.

Les bases physiopathologiques pouvant expliquer une synthèse accrue d'IgE spécifiques vis-à-vis des acariens et une inflammation plus importante au niveau des bronches seraient la conséquence de l'activation du système immunitaire inné et des propriétés protéasiques des allergènes d'acariens.

Trompette et al. ont démontré qu'il existe une homologie structurelle entre Der p 2 et MD 2 qui est le composant lipopolysaccharidique du TLR4 [11,12]. Ainsi, la stimulation des TLR 4 peut conduire à une réponse Th2 démontrant le rôle de l'immunité innée dans la réponse adaptative aux allergènes. Cette homologie de structure se retrouve pour d'autres allergènes du groupe 2 des acariens (Der f 2, Eur m 2, Gly d 2, Tyr p 2, Lep d 2).

Par ailleurs, les allergènes des acariens sont pour la plupart des protéases. Ainsi :

- ils agissent sur la rupture de l'équilibre protéase et anti-protéase du poumon. Der p 1 et Der f 1 entraînent une dégradation de l'inhibiteur de l'alpha 1 anti-trypsine et une inactivation des protéines du surfactant qui interviennent dans l'immunité innée et la protection anti-infectieuse [13] ;
- ils entraînent une rupture de l'intégrité de la barrière épithéliale ; l'épithélium bronchique comporte des protéines de jonctions serrées empêchant le passage des agents infectieux et des toxines de la lumière bronchique vers la circulation systémique. Der p 1 possède une activité protéasique augmentant la perméabilité épithéliale et Der p 1, 3, 6 et 9 sont capables de digérer les occludines et la zonula occludens (protéines des jonctions serrées) de l'épithélium bronchique. Le contact des cellules dendritiques présentatrices de l'antigène et des allergènes est donc facilité ;
- ils augmentent l'expression des cytokines et chemokines qui interviennent lors de la réponse immunitaire de type pro Th2. Ces cytokines recrutent et activent les cellules dendritiques, les éosinophiles, les neutrophiles et les basophiles et induisent une sécrétion accrue d'IL 6, 8, MCP-1, GM-CSF ;
- ils augmentent le remodelage bronchique par activation de la différenciation de l'épithélium en mésenchyme (transformation des cellules épithéliales bronchiques en myofibroblastes, synthèse d'une nouvelle matrice extra cellulaire et activation du précurseur de la métalloprotéinase de la matrice (pro-MMP-9) en MMP-9).

Cependant, s'il existe des mécanismes d'inflammation pouvant rendre compte des propriétés particulièrement asthmogènes de certains allergènes, il existe peut-être aussi des mécanismes physiques pouvant expliquer le remodelage des bronches des asthmatiques. Une bronchoconstriction répétée sans inflammation induit un remodelage des voies aériennes respiratoires chez les patients présentant un asthme léger indépendamment du stimulus causant celle-ci : allergène ou métabolite. La bronchoconstriction induit un stress épithélial initiant un remodelage des voies respiratoires avec une augmentation de la production de cellules sécrétant du mucus, de la production de collagène, de la protéine Ki67 régulant la prolifération cellulaire, de la production du TNF- β [14].

3. Les facteurs extrinsèques

3.1. La taille des particules

Depuis les travaux de Tiffeneau menés dans les années 1940, peu d'équipes se sont intéressées à l'impact de la taille des particules sur la réponse bronchique. Pourtant, les caractéristiques aérodynamiques des particules portant les allergènes pourraient expliquer certaines différences entre les réponses bronchiques observées lors des tests de provocation bronchique et celles observées dans des conditions réalistes. Notre équipe a ainsi montré, lors d'une étude avec des tests de provocation

bronchique aux allergènes de chat utilisant trois tailles de particules différentes (1,4 ; 4,8 et 10,3 μm) chez des sujets asthmatiques sensibilisés, que les doses d'allergène majeur de chat, Fel d 1, qui induisaient des symptômes étaient significativement plus faibles lors du test de provocation bronchique avec des particules de 10,3 μm (13,5 ng) qu'avec des particules de 1,4 μm (271 ng) [15].

Ces résultats ont été confirmés avec les allergènes d'acariens [16] et aussi lors de test de provocation à la métacholine [17]. La dose d'allergène majeur, Der p 1, provoquant les symptômes de la réponse immédiate était huit à neuf fois plus faible avec les grosses particules (9,7 μm) qu'avec les petites (1,1 μm).

Ces résultats semblaient suggérer que le rôle des particules de grand diamètre pourrait être plus important que celui supposé jusqu'ici et que leur implication dans la réponse immédiate pourrait être liée à leur capacité à se déposer au niveau proximal.

3.2. Inhalation concomitante de polluants chimiques ou biologiques

Certains cofacteurs de l'environnement intérieur semblent également jouer un rôle dans l'apparition ou l'aggravation des symptômes respiratoires. L'exposition à ces polluants chimiques provoque une aggravation de la réponse bronchique vis-à-vis de l'allergène comme cela a été démontré pour des sujets ayant été exposés préalablement à 560 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de SO_2 et/ou 720 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de NO_2 pendant six heures [18].

Parmi les polluants de l'environnement intérieur, le formaldéhyde est universellement rencontré, entrant dans la composition de résines utilisées pour coller et agglomérer des bois, papiers, laine de verre ou laine de roche. Ainsi, dans l'environnement intérieur domestique, il émane d'un certain nombre de matériaux de construction ou d'ameublement : panneaux de bois aggloméré, tapis récents, peintures, produits textiles et résines. À cela s'ajoute le tabagisme des occupants, le formaldéhyde faisant partie des nombreux constituants de la phase gazeuse de la fumée de cigarette.

Ce composé chimique est connu sur le plan clinique pour ses propriétés irritantes, notamment pour être capable d'induire un syndrome d'irritation bronchique, le RADS (*Reactive airways dysfunction syndrome*). Il pourrait également agir comme agent responsable d'une sensibilisation IgE dépendante [19] mais aussi comme un facteur concomitant capable d'influer la réponse à l'allergène.

D'après différentes observations in vitro, le formaldéhyde a un rôle potentialisateur de la réponse à un allergène, soit par une pénétration facilitée de l'allergène (diminution de la clairance mucociliaire mesurée sur des épithélia de grenouille exposés pendant 60 minutes à une solution de formaldéhyde) et/ou par une augmentation de la réponse inflammatoire locale (augmentation de la synthèse de molécules d'adhésion ICAM 1 et VCAM 1 impliquées dans les mécanismes d'adhésion et de recrutements cellulaires lors de la réponse inflammatoire allergique) [20].

Chez l'homme, nous avons pu mettre en évidence qu'une exposition à 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de formaldéhyde pendant 30 minutes

chez 19 sujets présentant un asthme intermittent aux allergènes d'acariens aggravait les symptômes bronchiques [21]. Lors des tests de provocation bronchique aux allergènes d'acariens, les doses déclenchant les symptômes étaient de 54,7 ng de Der p 1 après l'exposition au formaldéhyde et 73,1 ng après l'exposition au placebo ($p = 0,05$). Ainsi, une diminution de 25 % de la dose de Der p 1 a été observée lorsque le sujet était exposé au formaldéhyde par rapport au placebo. De plus, lors des six heures de suivi après le test de provocation bronchique, une réponse retardée plus importante a été observée avec une diminution maximale du VEMS de 15 % après l'exposition au formaldéhyde contre 11 % après le placebo ($p = 0,046$). L'inhalation de faibles doses de formaldéhyde serait un facteur aggravant de la réponse bronchique immédiate et tardive aux allergènes d'acariens chez des asthmatiques sensibilisés.

Les endotoxines désignent un groupe chimique caractéristique de la paroi externe des bactéries Gram négatif, les lipopolysaccharides (LPS). Elles sont retrouvées de façon ubiquitaires dans notre environnement sur le sol, les animaux et les plantes. Elles ont particulièrement été étudiées dans l'apparition du terrain atopique et représentent le facteur biologique essentiel sur lequel repose la théorie hygiéniste [22]. Cependant, des résultats d'études épidémiologiques longitudinales sur une population de 301 enfants âgés de deux ans montrent que l'exposition précoce aux endotoxines de la maison est associée à un risque augmenté de sifflements (Odds ratio : 1,34 ; 95 % IC, 1,01–1,78). Une relation identique est retrouvée sur 884 nouveaux-nés de trois mois (Odds ratio : 1,67 ; 95 % IC, 1,07–2,60) [23,24]. Cependant, leur rôle dans l'aggravation de l'asthme chez l'adulte est moins nettement démontré tant par les études épidémiologiques qu'expérimentales [25].

En conclusion, les dix dernières années ont permis de découvrir que le système immunitaire adaptatif n'était peut-être pas le seul en cause dans la genèse des mécanismes allergiques. Le rôle du système immunitaire inné dans l'induction des allergies ouvre de nouvelles perspectives qui sont déjà au stade d'expérimentation clinique dans des nouvelles formes de désensibilisation. Cependant, à côté de la génétique, l'environnement tient une place très importante : la nature de l'allergène, les caractéristiques physiques, l'inhalation concomitante de polluants chimiques ou biologiques peuvent modifier l'importance de la réponse bronchique allergique. Ainsi, l'allergologue qui est devenu de plus en plus précis dans son diagnostic allergologique grâce au développement des allergènes recombinants doit aussi avoir en tête tous les éventuels cofacteurs qui peuvent intervenir dans la genèse des symptômes du patient.

Déclaration d'intérêts

Frédéric de Blay : absence de conflits d'intérêts avec le sujet traité. Intérêts financiers dans le cadre d'études cliniques ou de travail d'expert avec les laboratoires suivants : ALK, AMGEN, Kiesi, Mundipharma, MSD, Novartis, Stallergènes, GSK, AstraZeneca, AB Sciences. Céline Lutz, Anne Casset, Cindy Barnig : aucun.

Références

- [1] Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502–7.
- [2] Celedon JC, Milton D, Ramsey C, Litonjua A, Ryan L, Platts-Mills TAE, et al. Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:144–9.
- [3] Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763–70.
- [4] Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitization, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752–6.
- [5] Roost HP, Künzli N, Schindler C, Jarvis D, Chinn S, Perruchoud Ap. et al. Role of current and childhood exposure to cat and atopic sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:941–7.
- [6] Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271–7.
- [7] Sporik R, Ingram JM, Price W, Sussman JH, Honsinger RW, Platts-Mills TAE. Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1388–92.
- [8] Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, Durham SR, Pfister R, Menz G, et al. High affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1931–7.
- [9] Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, Perzanowski M, Barry D, Pollart SM, et al. Contribution of dust and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:361–7.
- [10] Barnig C, Purohit A, Casset A, Sohy C, Lieutier-Colas F, Meyer P, et al. Determinants of early and late asthmatic response to allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S(20). Abst.
- [11] Trompette A, Divanovic S, Visintin A, Blanchard C, Hegde RS, Madan R, et al. Allergenicity resulting from functional mimicry of a Toll-like receptor complex protein. *Nature* 2009;457:585–8.
- [12] Karp CL. Guilt by intimate association: What makes an allergen an allergen? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:955–62.
- [13] Jacquet A. Interactions of airway epithelium with protease allergens in the allergic response. *Clin Experiment Allerg* 2011;41:305–11.
- [14] Grainge CL, Lau LCK, Ward JA, Dulay V, Lahiff G, Wilson S, et al. Bronchoconstriction and Airway Remodeling. *N Engl J Med* 2011;365:1156–7.
- [15] Lieutier-Colas F, Purohit A, Meyer P, Fabries JF, Kopferschmitt MC, Dessanges JF, et al. Bronchial challenge tests in patients with asthma sensitized to cats: the importance of large particles in the immediate response. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1077–82.
- [16] Casset A, Purohit A, Birba E, Chenard MP, Uring Lambert B, Bahram S, et al. Bronchial challenge test in asthmatics sensitized to mites: role of particle size in bronchial response. *J Aerosol Med* 2007;20:509–18.
- [17] Cohen J, Postma DS, Douma WR, Vonk JM, De Boer AH, ten Hacken NH. Particulate size matters: diagnostics and treatment of small airways involvement in asthma. *Eur Respir J* 2011;37:532–40.
- [18] Devalia J, Rusznak C, Herdman M, Trigg C, Tarraf H, Davies R. Effect of nitrogen dioxide and sulfur dioxide on airway response of mild asthmatics to allergen inhalation. *Lancet* 1994;344:1668–71.
- [19] Wantke F, Demmer CM, Tappler P, Götz M, Jarish R. Exposure to gaseous formaldehyde induces IgE-mediated sensitization to formaldehyde in school-children. *Clin Exp Allergy* 1996;26:276–80.
- [20] Casset A, de Blay F. Formaldéhyde: expositions intérieures et pathologies respiratoires. *Revue « Air pur »* 2007;71:21–4.
- [21] Casset A, Marchand C, Purohit A, Le Calvé S, Meyer P, Pauli G, et al. Inhalation de faibles doses de formaldéhyde gazeux: effet sur la réponse bronchique chez des asthmatiques sensibilisés aux acariens. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 2005;45:291.
- [22] Vuitton DA, Dalphin JC. Hygiene and allergy: are farm organisms protective? *J Med Mycol* 2006;16:220–38.
- [23] Gillespie J, Wickens K, Siebers R, Howden-Chapman P, Town I, Epton M, et al. Endotoxin exposure, wheezing, and rash in infancy in a New Zealand birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1265–70.
- [24] Perzanowski MS, Miller RL, Thorne PS, Graham Barr R, Divjan A, Sheares BJ, et al. Endotoxin in inner-city homes: Associations with wheeze and eczema in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1082–9.
- [25] Thorne PS, Kulhankova K, Yin M, Cohn R, Arbes Jr SJ, Zeldin DC. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the National Survey of Endotoxin in U.S. Housing *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1371–7.