



Controverse : l'asthme sévère est allergique

Controversy: Severe asthma is allergic

A. Magnan^{a,b,*,c}, A. Pipet^{a,b,c}

^a Inserm, U915, 44000 Nantes, France

^b Université de Nantes, faculté de médecine, l'institut du thorax, 44000 Nantes, France

^c Plateforme transversale d'allergologie, service de pneumologie, l'institut du thorax, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

Résumé

L'asthme sévère est allergique. Les études épidémiologiques retrouvent au cours de l'asthme sévère une prévalence de la positivité des tests cutanés souvent supérieure à 80 %, et l'allergie est souvent en cause dans les morts par asthme. De nombreux arguments permettent également d'incriminer l'allergie dans l'asthme sévère, dit « intrinsèque », tels l'existence d'allergènes de bas poids moléculaires, d'allergènes microbiens, ou l'élévation des taux d'IgE. Même au cours des exacerbations d'origine virale, l'inflammation Th2 préexistante nécessaire à l'expression des symptômes, apparaît comme une preuve de l'importance de l'allergie.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : IgE ; Asthme sévère ; Exacerbation ; Allergie ; Th2

Abstract

Severe asthma is definitely of allergic origin. Epidemiological studies have often reported skin test positivity to common allergens above 80% of cases of severe asthma, and allergy is frequently incriminated in lethal asthma. Many arguments also allow suspecting allergy in so-called "intrinsic" severe asthma, such as low molecular weight allergens, microbial allergens, and total IgE levels elevation. Even during virus-induced exacerbations, the pre-existing Th2 inflammation required for symptom expression appears as a proof of the importance of allergy.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: IgE; Severe asthma; Exacerbation; Allergy; Th2

1. Introduction

Quelle que soit sa forme, quel que soit son phénotype, l'asthme sévère peut être relié à son origine allergique. Le seul traitement réellement nouveau introduit dans l'asthme au cours des dix dernières années, justement dans l'asthme sévère, n'est-il pas l'omalizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre les IgE, le médiateur essentiel de l'allergie de type 1 ?

Dans cet article, nous reprendrons les principales évidences mettant en relation l'allergie et l'asthme sévère, et aborderons les rares questions encore en suspens en la matière, notamment concernant la relation entre allergie et infection.

2. Les évidences

La conférence d'experts de la SPLF sur le rôle d'allergie dans l'asthme avait fait le point sur cette question en 2007 [1], en mettant clairement en évidence la relation directe existant entre allergie et contrôle de l'asthme et entre allergie et sévérité de l'asthme.

2.1. Sensibilisation, exposition aux allergènes, et sévérité de l'asthme

Dans l'enquête ECRHS, Zureik et al. avaient montré dans un échantillon de 1132 adultes de la population générale que les sensibilisations aux acariens et aux moisissures, telles que alternaria et cladosporium, étaient d'autant plus fréquemment retrouvées que l'asthme était plus sévère [2]. Cette relation

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoine.magnan@univ-nantes.fr (A. Magnan).

entre sensibilisation et sévérité a été également retrouvée chez l'enfant dans deux études qui ont mis en évidence une sensibilisation aux acariens plus fréquente quand la fonction respiratoire était plus altérée [3,4]. Une relation directe existe aussi entre exposition aux allergènes, notamment au chat, au chien et aux acariens, et sévérité [5].

La relation entre allergie et exacerbation est également fondée sur les preuves. L'exacerbation d'asthme est plus en relation avec le contrôle de l'asthme qu'avec la sévérité [6]. Cependant, l'asthmatique sévère étant plus à risque d'exacerbation que l'asthmatique non sévère, on peut extrapoler en considérant que les exacerbations sont liées à la sévérité de l'asthme. Celles-ci pouvant évoluer vers l'asthme aigu grave et la mort par asthme, on conviendra qu'il s'agit bien d'un évènement lié à une forme de sévérité. Les exacerbations sont indirectement mises en évidence dans les enquêtes épidémiologiques par le recours aux urgences et les hospitalisations.

Chez l'enfant, les sensibilisations aux allergènes de l'environnement augmentent le risque d'hospitalisation pour asthme [7]. Chez l'adulte, Black et al. dans une étude portant sur 137 patients, ont montré une relation entre le risque d'hospitalisation en soins intensifs pour asthme et les sensibilisations aux moisissures [8]. Dans l'étude ECRHS, la sensibilisation aux acariens et aux moisissures est plus importante lorsque les exacerbations sont plus fréquentes, mais ce n'est pas le cas pour les sensibilisations au pollen et au chat [2], peut-être parce que l'exposition aux allergènes correspondants n'était pas prise en compte.

En effet, la relation entre allergie et risque d'exacerbation est plus convaincante encore lorsqu'on prend en compte l'exposition aux allergènes. Ainsi on retrouve une augmentation du risque de visite aux urgences pour asthme lorsqu'il existe une sensibilisation et une exposition à la blatte et au chat [9]. De façon encore plus claire, le risque d'exacerbation augmente radicalement chez les patients sensibilisés et exposés aux acariens (OR : 7,94) ou au chat (OR : 4,65) par rapport aux sujets non exposés non sensibilisés [10]. De même, dans une population au sein de laquelle on compare l'asthme sévère à l'asthme léger, on retrouve plus fréquemment sensibilisation et exposition aux acariens, au chat et au chien chez les premiers [5].

Les allergènes alimentaires peuvent également être en cause dans le risque d'asthme mortel. Ainsi dans une étude suédoise reprenant l'histoire clinique de 34 patients morts par asthme entre 1994 et 2003, l'allergie alimentaire a été retrouvée dans 30 % des cas [11]. Les aliments en cause étaient le plus souvent l'arachide, le soja et l'amande.

Dans les études de cohortes non pas réalisées en population générale mais dans des populations d'asthmatiques, cette relation entre allergie et sévérité de l'asthme est parfois moins claire, essentiellement du fait d'un recrutement biaisé vers l'asthme sévère, qui induit l'inclusion de patients porteurs d'asthme, dit intrinsèque, c'est-à-dire dont les tests cutanés sont négatifs. C'est le cas de la cohorte Européenne Enfumosa dans laquelle on retrouve l'atopie liée à un asthme non sévère, et une absence de relation entre exposition et sévérité [12]. À noter toutefois que même si elle était moins fréquente que dans l'asthme non sévère, une histoire personnelle d'allergie était

retrouvée dans 50 % des cas dans l'asthme sévère [13]. De même chez l'enfant, Siroux et al. retrouvent une fréquence plus élevée de la positivité des tests cutanés à un allergène (94,2 %) mais cette fréquence reste de 82,3 % chez les asthmatiques sévères ! [14] Des résultats concordants sont retrouvés dans la cohorte *severe asthma research program* (SARP) où l'asthme sévère est défini selon la définition de l'ATS comme un asthme mal contrôlé malgré une charge thérapeutique élevée [15]. En effet, on retrouve dans cette étude 87 et 86 % des patients avec au moins un test cutané positif pour les allergènes de l'environnement dans l'asthme modéré et dans l'asthme léger, versus 71 % chez les patients porteurs d'asthme sévère. Carroll et al. dans une étude de plus de 400 enfants asthmatiques retrouvent clairement une association entre le score de sévérité, les IgE totales et la taille de la papule obtenue lors des tests cutanés [16]. Récemment dans l'étude Tenor, portant sur plus de 1200 enfants porteurs d'asthme difficile et/ou sévère, on retrouve une rhinite allergique dans deux tiers des cas et une dermatite atopique chez 25 % des enfants. Les tests cutanés étaient retrouvés positifs dans plus de 90 % des cas. Enfin, il existait une relation inverse entre le taux d'IgE totales et les volumes expirés maximaux [17].

Ainsi, plus des deux tiers des asthmatiques sévères sont atopiques, et les exacerbations sont liées aux sensibilisations, surtout lors de l'exposition aux allergènes.

3. Les asthmes non allergiques sont allergiques

3.1. Et si les IgE spécifiques n'étaient pas toujours détectables ?

La réaction inflammatoire de type allergique est due classiquement à la dégranulation en présence de l'allergène des cellules effectrices recouvertes d'IgE spécifiques. Ces IgE ne sont pas circulantes et l'absence d'IgE circulantes ne prouve donc pas l'absence d'allergie. De même les *prick tests*, même s'ils sont très sensibles, peuvent être pris en défaut lorsque les mastocytes recouverts d'IgE spécifiques sont surtout présents dans les bronches et pas tant sous la peau. C'est ainsi que l'exposition aux allergènes peut être un facteur de risque d'exacerbation d'asthme même en l'absence de sensibilisation [10]. De même, le risque d'exacerbation est augmenté lors des pics polliniques et en fonction de la présence de moisissures dans l'air y compris pour des sujets non sensibilisés [18,19]. Des faux négatifs des *prick tests* pourraient probablement être rattrapés par la réalisation d'intra-dermo réactions ou la réalisation de tests de provocation spécifique par voie nasale ou bronchique.

3.2. Importance des IgE dans l'asthme « non atopique »

La production d'IgE est à l'évidence liée au risque allergique. Si au lieu des sensibilisations spécifiques aux allergènes on considère le taux d'IgE circulantes, celui-ci est associé à l'asthme, y compris l'asthme intrinsèque. Cela a clairement été montré par les premières grandes cohortes américaines [20], avec un risque d'asthme d'autant plus important que les IgE circulantes sont élevées. Plus récemment dans la cohorte SARP,

le taux d'IgE circulantes a été retrouvé identique quel que soit le stade de sévérité de l'asthme [15]. Cette relation entre IgE et asthme, qu'il soit atopique ou non, a bien été mise en évidence par L'intrinsic Asthma Study, menée à Londres dans les années 1990 [21]. C'est ainsi que non seulement il a été montré que l'expression des récepteurs aux IgE était identique in situ dans les deux types d'asthmes, mais de plus la synthèse locale d'IgE a été démontrée de façon équivalente.

3.3. Allergie aux allergènes non protéiques

Cette présence des IgE dans l'asthme quel qu'en soit le type, laisse penser que des allergènes non détectables par les tests cutanés puissent être en cause dans l'asthme dit intrinsèque. Cela est assez fortement suggéré par l'existence d'authentiques allergènes non protéiques, pour lesquels la relation entre exposition et symptômes est au moins aussi évidente que dans l'asthme atopique. Il s'agit par exemple de certains asthmes professionnels pour lesquels les allergènes sont des métaux, ou des composés chimiques de bas poids moléculaires comme des acides (isocyanates, persulfates, acrylates...) [22] ou des métaux (nickel) [23]. De façon particulièrement illustrative, soulignons l'existence d'asthme professionnels au nickel associés à un eczéma de contact à ce métal [23], dans un contexte de négativité des tests cutanés usuels. Ces asthmes professionnels aux agents de bas poids moléculaires sont le plus souvent des asthmes sévères dont la prise en charge, notamment sur le plan social, est difficile.

3.4. Allergie aux microbes ?

L'importance d'une infection latente est souvent relevée dans l'asthme sévère non atopique. Cette infection latente pourrait dans certains cas expliquer l'efficacité remarquable des macrolides au long cours. Plusieurs publications récentes relèvent la présence d'IgE spécifiques de certains microorganismes. C'est ainsi que la présence d'IgE spécifiques d'un super antigène du staphylocoque a été relevée dans l'asthme sévère réfractaire [24]. Il s'agit d'une étude de 109 patients porteurs d'asthme sévère réfractaire comparés à 101 sujets asthmatiques non sévères. Les caractéristiques habituelles de l'asthme sévère sont retrouvées dans cette étude : prédominance féminine, début de l'asthme dans l'enfance, hypersensibilité à l'aspirine, surcharge pondérale. Le taux moyen d'IgE spécifiques pour les entérotoxines du staphylocoque était trois fois plus élevé chez les asthmatiques sévères, avec une relation entre ce taux d'IgE et la fonction respiratoire. À noter que dans cette étude, les IgE totales étaient plus élevées dans l'asthme sévère que dans l'asthme non sévère [24]. Dans une autre étude récente, le groupe de Hollams et al. [25] a dosé dans une large population de 1380 adolescents les IgE spécifiques des entérotoxines du staphylocoque doré, du pneumocoque et d'*Haemophilus influenzae*. Les taux d'IgE anti-staphylocoque étaient plus élevés chez l'asthmatique. Ce n'était pas le cas cependant des IgE dirigées contre les deux autres pathogènes. De façon très importante, si le taux d'IgE anti-staphylocoque était plus élevé chez l'atopique, une relation était mise en évidence en analyse

multivariée entre ce taux d'IgE et l'hyperréactivité bronchique chez les sujets non atopiques.

Ainsi la production d'IgE dirigées contre des entérotoxines bactériennes est liée au risque d'asthme indépendamment de l'existence d'IgE dirigées contre les allergènes de l'environnement.

3.5. Cas des exacerbations

Bien entendu, l'évènement le plus redouté dans l'histoire naturelle de l'asthme sévère est la survenue d'exacerbations, et celles-ci sont le plus souvent d'origine virale. Parmi les virus en cause, le rhinovirus est le plus fréquemment incriminé [26]. En dehors de la présence d'IgE spécifiques des microorganismes décrite au paragraphe précédent, nous sommes loin ici de l'allergie. Cependant, c'est un truisme de dire que les infections à rhinovirus occasionnent des exacerbations d'asthme chez les asthmatiques mais pas chez les non asthmatiques chez lesquels ils induisent un coryza. Quelles sont les conditions pour qu'un virus entraîne une crise d'asthme ? Essentiellement la présence d'une inflammation chronique des bronches... de type allergique. En effet, la meilleure prévention des exacerbations est la corticothérapie inhalée, qui permet de réduire l'inflammation bronchique spécifique de l'asthme. Celle-ci comporte typiquement une infiltration des bronches par les éosinophiles, ce qui correspond à une réaction dite Th2, caractéristique de l'allergie de type I. D'ailleurs, la présence d'éosinophiles dans les bronches est reconnue comme un facteur de risque important d'exacerbation [27,28]. C'est ainsi que le risque d'hospitalisation pour une exacerbation d'origine virale augmente chez les sujets sensibilisés et exposés à l'allergène, et par conséquent a priori porteurs d'une inflammation sous-jacente provoquée par l'allergène [29,30].

Ce rôle de l'inflammation allergique préalable à l'exacerbation d'origine virale est bien démontré in vivo chez l'animal. En effet, chez la souris la réponse inflammatoire et bronchique lors d'une infection par rhinovirus est bien plus importante qu'il existe une inflammation préalable due à un allergène comme l'ovalbumine [31].

Ainsi, même lors d'une exacerbation virale, l'allergie joue un rôle majeur.

4. Conclusion

L'allergie IgE dépendante est au cœur de la sévérité de l'asthme : parce que les sensibilisations sont d'autant plus nombreuses que l'asthme est plus sévère, parce que l'exposition aux allergènes est un facteur important d'exacerbation chez les sujets sensibilisés. Cette relation est particulièrement importante en ce qui concerne les moisissures, *Aspergillus* ou *Alternaria*. Mais au-delà, l'allergie est en cause dans bien des cas d'asthme dits non allergiques : lorsque les allergènes sont plus rares, professionnels ou alimentaires, ou lorsque les tests disponibles ne suffisent pas à les détecter. L'allergie est présente enfin, même lors des exacerbations virales, en étant responsable de l'inflammation sous-jacente nécessaire au déclenchement des signes cliniques.

Enfin, dans cette courte plaidoirie, nous nous sommes limités à la relation allergie/IgE. Cela est probablement réducteur. En effet il est possible que des substances de l'environnement soient capables d'activer l'épithélium bronchique et de lui faire sécréter des médiateurs responsables de symptômes d'asthme sans faire intervenir les IgE. C'est le cas par exemple de l'IL33, une cytokine produite par les cellules épithéliales activées, notamment bronchiques, qui est capable d'activer directement les mastocytes et les éosinophiles [32]. S'agit-il alors toujours d'allergie ? Pourquoi pas ?

Conflit d'intérêt

A. Magnan : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal, coordonnateur ou expérimentateur principal pour GSK ; essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur pour Boehringer-Ingelheim, Novartis, GSK ; conférences : invitations en qualité d'intervenant pour Astra-Zeneca, Novartis, ALK, Chiesi, Abbott, MSD, Schering-Plough.

A. Pipet : Essais cliniques : en qualité de co-investigateur, expérimentateur non principal, collaborateur pour GSK.

Références

- [1] Tillie-Leblond I, Magnan A, Pauli G, Vervloet D, Wallaert B, Didier A, et al. Asthma and allergy: short texts and recommendations of the expert conference of the French Speaking Pneumology Society (SPLF), in partnership with the French Society of Allergology and Clinical Immunology (SFAIC), the French Society of Occupational Medicine (SFMT) and the "Asthma-Allergy" association. *Respir Med* 2008;102:1483–93.
- [2] Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross sectional study from European Community respiratory health survey. *BMJ* 2002;325:411–4.
- [3] Choi SY, Sohn MH, Yum HY, Kwon BC, Kim KE. Correlation between inhalant allergen-specific IgE and pulmonary function in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:150–5.
- [4] Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:744–9.
- [5] Tunnicliffe WS, Fletcher TJ, Hammond K, Roberts K, Custovic A, Simpson A, et al. Sensitivity and exposure to indoor allergens in adults with differing asthma severity. *Eur Respir J* 1999;13:654–9.
- [6] Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926–38.
- [7] Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282–7.
- [8] Black PN, Udy AA, Brodie SM. Sensitivity to fungal allergens is a risk factor for life-threatening asthma. *Allergy* 2000;55:501–4.
- [9] Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, Burge H, Gold DR. The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:961–6.
- [10] Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(7):939–44. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:91.
- [11] Bergström SE, Boman G, Eriksson L, Formgren H, Foucard T, Hörte LG, et al. Asthma mortality among Swedish children and young adults, a 10-year study. *Respir Med* 2008;102:1335–41.
- [12] The, Enfumosa Study Group. The Enfumosa cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470–7.
- [13] Gaga M, Papageorgiou N, Yiougioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, et al. Risk factors and characteristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the Enfumosa group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005;35:954–9.
- [14] Siroux V, Oryszczyn MP, Paty E, Kauffmann F, Pison C, Vervloet D, et al. Relationships of allergic sensitization, total immunoglobulin E and blood eosinophils to asthma severity in children of the EGEA Study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:746–51.
- [15] Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405–13.
- [16] Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, et al. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child* 2006;91:405–9.
- [17] Haselkorn T, Szefer SJ, Simons FE, Zeiger RS, Mink DR, Chipps BE, et al. Allergy, total serum immunoglobulin E, and airflow in children and adolescents in Tenor. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1157–65.
- [18] Tobias A, Galan I, Banegas JR. Non-linear short-term effects of airborne pollen levels with allergenic capacity on asthma emergency room admissions in Madrid, Spain. *Clin Exp Allergy* 2004;4:871–8.
- [19] Dales RE, Cakmak S, Judek S, Dann T, Coates F, Brook JR, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:303–6.
- [20] Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067–71.
- [21] Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, et al. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999;20:528–33.
- [22] Hémerly ML, Florent F, Tarodo P, Demoly P. Asthme chez un magasinier de l'industrie cosmétique. *Rev Fr Allergol* 2005;45:320–3.
- [23] Spinelli V, Boniface S, Lehuicher-Michel MP, Vervloet D, Magnan A. L'asthme au nickel. *Rev Fr Allerg Immunol Clin* 2005;45:103–7.
- [24] Kowalski ML, Cieslak M, Pe' rez-Novo CA, Makowska JS, Bachert C. Clinical and immunological determinants of severe/refractory asthma (SRA): association with Staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies. *Allergy* 2011;66:32–8.
- [25] Hollams EM, Hales BJ, Bachert C, Huvenne W, Parsons F, de Klerk NH, et al. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J* 2010;36:509–16.
- [26] Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, Brusselle G, Watelet JB, Xatzipsalti M, et al. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document. *Allergy* 2007;62:457–72.
- [27] Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101–8.
- [28] Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715–21.
- [29] Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002;324:763.
- [30] Murray CS, Poletti G, Keadze T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376–82.
- [31] Bartlett NW, Walton RP, Edwards MR, Anisenco J, Caramori G, Zhu J, et al. Mouse models of rhinovirus-induced disease and exacerbation of allergic airway inflammation. *Nat Med* 2008;14:199–204.
- [32] Liew FY, Pitman NI, McInnes LB. Diseases-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010;10:103–10.