




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



SÉRIE « POLLUTION DE L’AIR INTÉRIEUR »
Coordonnée par F. de Blay

Relation entre allergènes de l’environnement intérieur, sensibilisation et symptômes de rhinite et asthme allergiques

Relationships between indoor allergens, sensitization, and allergic asthma and rhinitis symptoms

A. Casset^a, J.-J. Braun^{b,c,*}

^a UMR 7199 CNRS, laboratoire de conception et application de molécules bioactives, faculté de pharmacie, université de Strasbourg, 74, route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France

^b Division asthme et allergologie, département de pneumologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, BP 426, 67091 Strasbourg cedex, France

^c Service d’ORL et de chirurgie cervicofaciale, hôpital de Hautepierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

Reçu le 15 janvier 2009 ; accepté le 10 avril 2010

Disponible sur Internet le 20 septembre 2010

MOTS-CLÉS

Allergène ;
Rhinite ;
Asthme ;
Environnement ;
Symptômes ;
Sensibilisation

Résumé

Introduction. — En dépit de l’association forte et cohérente entre l’hyperréactivité immédiate, l’asthme et l’exposition, le rôle que jouent les allergènes et la chronologie des événements liés à la sensibilisation et au développement des symptômes sont toujours controversés.

État des connaissances. — Les informations acquises grâce au suivi des différentes cohortes soulignent qu’il n’existe pas systématiquement de continuum entre l’apparition du terrain atopique et le développement de symptômes. La rhinite et l’asthme allergiques symptomatiques répondent à une interaction complexe, multifactorielle entre facteurs génétiques et exposition à des allergènes et à de nombreux cofacteurs chimiques ou biologiques. Néanmoins, lorsque l’enfant est sensibilisé à un allergène, le rôle de l’exposition à cet allergène dans l’augmentation du risque et de la sévérité de l’asthme a été confirmé.

Conclusions et perspectives. — Malgré les nombreuses études épidémiologiques, les liens de causalité entre atopie, allergènes, environnement, sensibilisation et rhinite et/ou asthme allergiques restent mal connus et difficiles à évaluer, nécessitant des études complémentaires pour standardiser les stratégies thérapeutiques associant éviction et traitement médical.

© 2010 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant. 8, quai Kellermann, 67000 Strasbourg, France.

Adresse e-mail : braun.jean-jacques@wanadoo.fr (J.-J. Braun).

KEYWORDS

Allergens;
Rhinitis;
Asthma;
Environment;
Symptoms;
Sensitization

Summary

Introduction. — There is a strong and consistent association between immediate hypersensitivity, asthma and exposure to allergens. However, the role that the inhaled allergen plays and the timing of events related to sensitization are still controversial.

Background. — Information obtained by studies of the follow-up of cohorts underlines the fact that there is no continuum between specific IgE responses and the development of childhood asthma. Allergic rhinitis and asthma result from a complex and multifactorial interaction between genetic factors, exposure to allergens, and many biological or chemical co-factors. However, when the child is exposed to an allergen, sensitization to the allergen is a risk factor for childhood asthma and severity of the disease.

Conclusions and viewpoints. — Despite numerous epidemiological studies, the association and links between atopy, allergens, environment, sensitization and allergic rhinitis and/or asthma remain difficult to evaluate and poorly understood. Complementary studies are also necessary for the standardization of therapeutic strategies.

© 2010 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les allergies respiratoires, rhinite et asthme, dépendent d'une interaction multifactorielle et complexe entre facteurs génétiques, exposition à des allergènes dans un environnement intérieur mais aussi extérieur en constante évolution (allergènes nouveaux, allergénicité croisée, style de vie...) et exposition à des cofacteurs non spécifiques [1]. Cette même complexité se retrouve dans la prise en charge thérapeutique, avec de multiples stratégies d'éviction.

Bien que la prévalence de l'asthme semble se stabiliser dans les pays industrialisés, son augmentation continue dans les pays en développement [2,3]. Au Canada et dans les pays européens, la prévalence de l'asthme a atteint 8–12% [4,5]. La prévalence de la rhinite allergique est estimée entre 3 et 50% selon les différentes enquêtes régionales, nationales et internationales [6,7]. La rhinite allergique est souvent associée à d'autres comorbidités, en particulier l'asthme. La rhinite est souvent mal individualisée par rapport à l'asthme [8]. Aussi, les maladies allergiques demeurent un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés par leur fréquence et par l'altération de la qualité de vie (QOL) qu'elles engendrent et par leur coût socioéconomique.

En dépit de l'association forte et cohérente entre l'hyperactivité immédiate, l'allergie respiratoire et l'exposition, le rôle que jouent les allergènes et la chronologie des événements liés à la sensibilisation sont toujours controversés. Cet article a pour but de faire le point des connaissances actuelles sur le rôle des allergènes dans l'apparition des symptômes face aux stratégies thérapeutiques non encore standardisées.

Les allergies respiratoires dépendent d'une interaction multifactorielle complexe entre facteurs génétiques, exposition à des allergènes dans un environnement intérieur et extérieur et à des cofacteurs non spécifiques.

La prévalence de l'asthme semble se stabiliser dans les pays industrialisés et augmente dans les pays en développement.

Les maladies allergiques restent un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés.

Évaluation de l'exposition aux allergènes intérieurs

L'apparition d'une allergie respiratoire symptomatique nécessite, d'une part, une exposition à un ou plusieurs allergènes et, d'autre part, une sensibilisation préalable. De même, l'évaluation du rôle des allergènes de l'environnement intérieur dans les symptômes de rhinite et d'asthme allergiques nécessite bien entendu une connaissance précise de l'environnement intérieur, comprenant en particulier un inventaire du ou des allergènes, une quantification de ces allergènes et une évaluation de la durée de l'exposition.

Les études épidémiologiques ont évalué l'exposition aux différents pneumallergènes grâce au développement de méthodes immunoenzymatiques et à leur adaptation aux prélèvements aériens. Les méthodologies sont très différentes d'une étude à l'autre, tant dans leurs méthodes de prélèvement que de dosage. Or les mesures d'exposition sont-elles comparables? Est-ce que deux essais différents pour un allergène donné peuvent indiquer la même mesure? En effet, la spécificité des anticorps utilisés lors des dosages immunoenzymatiques peut engendrer des biais dans la quantification. Une standardisation des dosages est une nécessité pour améliorer les connaissances de l'exposition allergénique dans l'environnement. La standardisation devra reposer sur le développement d'allergènes majeurs de référence et des méthodes de mesure correspondantes. Ces dosages devront avoir une réactivité croisée suffisante pour permettre de reconnaître tous les variants de l'allergène afin de faciliter les comparaisons [9]. Ce processus de standardisation est en cours de réalisation puisque la validation de dosages Elisa pour la mesure des allergènes majeurs est l'un des objectifs du projet de standardisation européen Create (*development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification*) [10]. Sans cette standardisation, il est difficile de comparer des valeurs d'exposition et de généraliser ces valeurs à toute autre population.

Les allergènes fongiques constituent un cas particulier du fait qu'ils sont ubiquitaires dans l'environnement intérieur et extérieur et de la difficulté à évaluer les taux d'exposition qui est la conséquence du polymorphisme et des propriétés physicochimiques des champignons mais également du manque de standardisation des techniques d'échantillonnage et de quantification. Par ailleurs, plusieurs études ont montré la colonisation des cavités nasales par des éléments fongiques chez 100% des sujets présentant une rhinosinusite chronique mais aussi chez pratiquement 100% des sujets sains, ce qui laisse augurer des difficultés dans l'évaluation de leur rôle pathogène éventuel [11–13]. En revanche, la présence intrasinusienne d'éléments fongiques peut être à l'origine d'une pathologie nasosinusienne comme la sinusite fongique allergique [14].

L'apparition d'une allergie respiratoire symptomatique nécessite une exposition à un ou plusieurs allergènes et une sensibilisation préalable.

Il faut standardiser les dosages pour améliorer les connaissances de l'exposition allergénique dans l'environnement.

Les allergènes fongiques constituent un cas particulier : ils sont ubiquitaires dans l'environnement intérieur et extérieur, leurs taux d'exposition sont difficiles à évaluer et ils ne sont pas toujours pathogènes.

Allergènes et symptômes respiratoires

L'étude de la relation entre l'exposition aux allergènes et les symptômes a surtout concerné l'asthme. Les liens observés concernaient l'hyperréactivité bronchique (HRB), les symptômes et la sévérité de l'asthme. Ces 15 dernières années, un certain nombre d'études prospectives ont été commencées avec l'objectif de mieux comprendre la relation entre l'exposition précoce aux allergènes et l'apparition et le développement de l'asthme.

Asthme

Le rôle des allergènes est clairement établi dans le déclenchement des symptômes d'asthme, notamment par le grand nombre d'études rapportant l'association entre une augmentation de l'hospitalisation aux urgences et un pic en saison pollinique [15] ou un orage qui provoque une exposition augmentée aux allergènes polliniques inhalables [16,17]. Altounyan et al. a montré une augmentation de l'HRB non spécifique en tests de provocation bronchique à l'histamine chez des sujets asthmatiques allergiques aux pollens lors de leur réalisation en période pollinique [18]. Ces observations ont été ensuite confirmées par Cockcroft et al. avec une augmentation de l'HRB non spécifique mesurée après des tests d'inhalation allergénique (allergènes d'acariens, de chat...) mais ce, uniquement chez les sujets présentant une réponse bronchique tardive [19]. L'amplitude de cette HRB non spécifique diffère selon l'allergène. De plus, les études épidémiologiques ont souligné la nécessité d'une sensibilisation préalable associée à une exposition pour l'apparition des symptômes [20].

Rhinite

Les rhinites allergiques selon la durée d'évolution et l'altération de la qualité de vie peuvent être classées en rhinites intermittentes ou persistantes et en rhinites légères ou modérées à sévères. Elles répondent à des monosensibilisations et souvent à des polysensibilisations [6,8]. Différents facteurs interagissent et augmentent et la prévalence et la sévérité de ces rhinites : pollution atmosphérique, modification de l'environnement intérieur et du style de vie, allergènes nouveaux (nouveaux animaux de compagnie [NAC], réactions croisées pneumallergènes et trophallergènes...) [21]. Ces facteurs environnementaux et la prédisposition génétique vont conduire à la sensibilisation et éventuellement à la rhinite allergique symptomatique. Celle-ci n'est que rarement individualisée dans les études épidémiologiques où elle est le plus souvent associée à l'asthme. Ainsi, Arshad et al. lors de l'étude du rôle de l'éviction précoce des acariens (et des allergènes alimentaires) pendant l'enfance ont observé une réduction de la fréquence de l'asthme jusqu'à l'âge de huit ans mais aussi une réduction de la rhinite qui apparaît significative pour la première fois à l'âge de huit ans [22].

Par ailleurs, le rôle de l'exposition à des éléments fongiques dans la pathologie allergique nasosinusienne a été évalué par plusieurs études récentes. Face à la fréquence des sensibilisations fongiques (tests cutanés et dosage des immunoglobulines E [IgE] spécifiques), soit 19% d'une population allergique [23], le rôle pathogène réel des moisissures pour les rhinites et rhinosinusites (allergiques ou non) reste difficile à évaluer :

- existence d'éléments fongiques dans les cavités nasales chez 100% ou presque de toutes les rhinosinusites chroniques avec une inflammation éosinophilique extra-muqueuse non IgE dépendante [11,12]. Cependant les traitements par antifongiques locaux n'ont pas été efficaces pour ces rhinosinusites [24] ;
- pathologie assez rare telle la rhinite allergique IgE dépendante ou plus exceptionnellement encore la sinusite fongique allergique (SFA), «équivalent ORL» de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA), associant des mécanismes immunoallergologiques de type I IgE dépendant et de type III IgG dépendant [14].

Ainsi, pour de nombreux allergènes dont les moisissures, les liens entre environnement, exposition, sensibilisation et rhinite allergique restent peu documentés dans la littérature [6,13,21,24,25].

Le rôle des allergènes est clairement établi dans le déclenchement des symptômes d'asthme, mais il doit exister une sensibilisation préalable.

La prévalence et la sévérité des rhinites allergiques dépendent de plusieurs facteurs : terrain génétique, pollution atmosphérique, modification de l'environnement intérieur et du style de vie, allergènes nouveaux.

Pour de nombreux allergènes dont les moisissures, les liens entre environnement, exposition, sensibilisation et rhinite allergique restent mal connus.

Influence de l'âge lors de l'exposition aux allergènes sur le développement de symptômes respiratoires

Une équipe berlinoise, lors du suivi d'une cohorte constituée de 1314 nouveau-nés, a étudié l'effet de l'exposition précoce aux allergènes d'acariens et de chat sur le développement de l'asthme à l'âge de sept ans [26]. Le lien observé chez les enfants à l'âge de trois ans entre l'exposition précoce aux allergènes et la sensibilisation était confirmé à l'âge de sept ans. Les auteurs ont également montré que la sensibilisation pour les allergènes d'acariens et de chat, établie par la détection d'IgE spécifiques de ces allergènes, était associée à la présence de sifflements, d'asthme et d'une HRB augmentée. L'association avec les sifflements était statistiquement significative dès l'âge de trois ans. En revanche, aucune relation n'a pu être mise en évidence entre l'exposition précoce aux allergènes, c'est-à-dire pendant les trois premières années de vie, et la prévalence de l'asthme et de sifflements; de même, aucun lien n'a été trouvé entre l'exposition allergénique à l'âge de six mois et la réactivité bronchique ou le VEMS à l'âge de sept ans. Ces résultats semblaient suggérer que des facteurs déclenchants différents et/ou indépendants seraient impliqués dans l'induction de la réponse IgE dépendante et dans le développement de l'asthme.

Lorsque les enfants ont atteint l'âge de 13 ans, les résultats ont montré une grande différence des paramètres fonctionnels respiratoires entre les enfants présentant des sifflements en fonction du fait qu'ils étaient atopiques ou non [27]. Ainsi, 90% des enfants non atopiques avec sifflements perdaient leurs symptômes à l'âge scolaire et recouvraient des paramètres fonctionnels respiratoires normaux à la puberté. En revanche, chez les enfants atopiques, l'apparition d'une sensibilisation à des allergènes perannuels dans les trois premières années de vie était associée à une diminution des paramètres fonctionnels respiratoires à l'âge scolaire. En effet, la sévérité des symptômes d'asthme, définie par la fréquence des épisodes de sifflements dans l'année précédente, par la fréquence des symptômes induits par l'effort et par la proportion d'enfants avec une HRB, était plus élevée dans le groupe des enfants atopiques présentant des sifflements en comparaison avec les enfants non atopiques. Ainsi, les enfants présentant des épisodes de sifflements de façon répétée dans leurs cinq premières années de vie, qui s'étaient sensibilisés à des allergènes perannuels et étaient exposés à des concentrations plus élevées d'allergènes pendant les trois premières années, étaient-ils plus enclins à présenter une chronicité de l'asthme celle-ci étant définie par des symptômes plus sévères, une HRB et une diminution des paramètres fonctionnels respiratoires. L'exposition aux allergènes perannuels dans la petite enfance semblerait contribuer à la chronicité de l'asthme. L'âge de déclenchement de ce processus aurait son importance puisque les effets de l'exposition aux allergènes en relation avec une sensibilisation à ces allergènes étaient plus prononcés dans la période des trois premières années de vie. Un effet moindre avait été trouvé en considérant l'exposition sur les cinq premières années de vie [27]. Dans la cohorte de Manchester, la combinaison de la sensibilisation à des allergènes

du milieu intérieur et de l'exposition à l'allergène correspondant déterminait également les capacités fonctionnelles respiratoires à l'âge de trois ans [28].

Il existe un lien entre l'exposition précoce aux allergènes (à l'âge de trois ans) et la sensibilisation à l'âge de sept ans.

Il existerait des facteurs déclenchants différents et/ou indépendants dans l'induction de la réponse IgE dépendante et dans le développement de l'asthme car les réponses aux allergènes ne sont pas univoques.

Les symptômes disparaissent à l'âge scolaire chez 90% des enfants non atopiques avec sifflements, alors que, chez des enfants atopiques, on note une diminution des paramètres fonctionnels respiratoires à l'âge scolaire.

Les effets de l'exposition aux allergènes sont plus prononcés dans la période des trois premières années de vie, et moins quand on considère l'exposition sur les cinq premières années de vie.

Effet de la réduction de l'exposition aux allergènes sur le développement des symptômes respiratoires

Les résultats obtenus dans la cohorte de l'île de Wight, mise en place pour étudier l'effet d'une éviction précoce de certains allergènes (alimentaires et acariens) sur l'apparition et le développement de manifestations allergiques, ont révélé lors de l'évaluation à huit ans un effet protecteur sur les sifflements nocturnes [29]. L'analyse à l'âge de dix ans des facteurs de risques des sifflements et de l'asthme a fait émerger des facteurs tels que le fait d'avoir des parents asthmatiques, d'être atopique à l'âge de quatre ans (défini par des tests cutanés), d'être exposé précocement à la fumée de tabac ou d'avoir des infections pulmonaires récurrentes dans la petite enfance. En revanche, le profil des facteurs de risque émergeant pour l'HRB était très différent: une association avec la sensibilisation à l'âge de quatre ans mais non avec l'histoire familiale pour cette pathologie ou l'exposition environnementale précoce [30]. Ces résultats suggéraient que les facteurs influençant l'expression des symptômes, notamment les sifflements, pourraient différer de ceux prédisposant un sujet au développement d'une HRB. Récemment, l'analyse globale des données sur la durée a permis de mieux dégager les tendances générales des résultats qui avaient été publiés régulièrement dans les analyses transversales à différents temps [22]. En se plaçant dans le schéma séquentiel: exposition aux allergènes → sensibilisation → manifestations allergiques, les mesures d'éviction des acariens et des allergènes alimentaires ont eu un effet protecteur important sur la sensibilisation, ainsi qu'un effet plus limité mais toujours cliniquement et statistiquement significatif sur les manifestations allergiques.

D'autres études prospectives ont également mis en lumière un faible effet protecteur de la diminution de l'exposition aux allergènes sur les manifestations respiratoires, comme une diminution de l'apparition de l'asthme dans l'étude canadienne à l'âge d'un an, effet

confirmé lors des évaluations à deux et sept ans [31–33] ou la diminution des gènes respiratoires à l'âge d'un an dans la cohorte de Manchester [34]. En revanche, l'étude Pima réalisée aux Pays-Bas a trouvé un effet non significatif sur la toux nocturne à l'âge de deux ans [35].

À huit ans, l'éviction précoce de certains allergènes a un effet protecteur sur les sifflements nocturnes.

Les facteurs de risques des sifflements et de l'asthme sont le fait d'avoir des parents asthmatiques, d'être atopique à l'âge de quatre ans, d'être exposé précocement à la fumée de tabac ou d'avoir des infections pulmonaires récurrentes dans la petite enfance.

Ceux concernant l'HRB sont très différents : association avec la sensibilisation à l'âge de quatre ans mais non avec l'histoire familiale pour cette pathologie ou l'exposition environnementale précoce.

L'éviction des acariens et des allergènes alimentaires ont un effet protecteur sur la sensibilisation, et un effet plus limité mais toujours cliniquement et statistiquement significatif sur les manifestations allergiques.

Influence de l'allergène sur les symptômes respiratoires

Il semblerait démontré qu'il existe une relation de type dose-réponse entre l'exposition précoce aux allergènes du milieu intérieur et le développement d'une sensibilisation [36]. Il a longtemps été admis que cette relation était une simple courbe linéaire dose-réponse avec un risque plus élevé résultant d'une exposition plus élevée. Or il semblerait que le type d'allergène influence la modulation de la réponse IgE [37]. Erwin et al. ont observé que la réponse IgE pour les allergènes d'acariens contribuait davantage à l'augmentation de la concentration des IgE totales que la réponse IgE pour les allergènes de chat, ce qui influencerait sur la prévalence de l'asthme pour ces deux allergènes [38]. Dans le cas des allergènes de chat, la relation entre exposition et sensibilisation semble suivre une courbe en cloche [39].

Hesselmar et al. furent les premiers à montrer dans une étude rétrospective que les sujets ayant été uniquement exposés aux allergènes de chat dans la première année de vie avaient moins fréquemment des tests cutanés positifs vis-à-vis de l'allergène de chat à l'âge de 12–13 ans que les sujets soumis à une exposition modérée (6,0 pour 14,3%) [40]. Ils avaient également observé un effet protecteur de la présence d'un chat dans les premières années de vie sur l'apparition de l'asthme à l'âge de 12–13 ans [40]. Cependant, une méta-analyse reprenant les résultats de 32 études sur le rôle potentiel de l'exposition aux animaux vis-à-vis du risque d'asthme ou de symptômes évocateurs n'avait pas retrouvé ces résultats. Cette méta-analyse mettait en exergue la grande hétérogénéité des études et la fréquente présence du biais qui résulte du fait que les familles ayant choisi de se séparer de leur animal en raison de l'allergie de leur enfant ne sont pas prises en compte [41]. Il faut également souligner que la relevance clinique de la présence

d'IgG₄ supportant la théorie d'une réponse « T_H2 dérivée » n'a pas encore été démontrée. En effet, trois cohortes ont permis d'observer que l'exposition à de fortes doses d'allergènes de chat pouvait induire des anticorps de type IgG chez des sujets qui ne sont pas allergiques aux allergènes de chat. Lors de cette réponse de type « T_H2 dérivée », une forte proportion d'IgG₄ anti-Fel d 1 était retrouvée parmi les IgG induites [39,42,43]. Les sujets présentant des IgG/IgG₄ sans IgE n'avaient pas d'augmentation du risque d'asthme. Cependant, aucune association significative n'a pu être montrée pour un risque diminué de sifflements chez les sujets avec IgG spécifiques du chat élevées, en l'absence d'IgE [44]. Ainsi, les résultats obtenus jusqu'ici dans les différentes études ne montraient pas directement un effet protecteur de la production d'IgG₄ et il se pourrait que ce soit la diminution de la production d'IgE en résultant qui induirait une diminution du risque d'asthme. Cela impliquerait qu'une exposition à des doses élevées d'allergènes de chat ne donne naissance à des symptômes qu'à partir du moment où le sujet développe des IgE.

Une telle réponse « T_H2 dérivée » qui a récemment été observée pour une exposition professionnelle aux allergènes du rat [45], est retrouvée pour d'autres allergènes d'animaux qui ont en commun, d'une part, d'appartenir à l'embranchement des mammifères et, d'autre part, de présenter une prévalence de réponse IgE et des concentrations en IgE faibles. Des observations qui ont conduit Platts-Mills à émettre l'hypothèse que la réponse immune vis-à-vis d'allergènes provenant de source mammifère est différente de celle vis-à-vis d'allergènes provenant de branches plus éloignées dans l'arbre évolutif comme les arthropodes, les pollens ou les moisissures. Ainsi, les allergènes de mammifères présenteraient de moindres capacités immunogéniques du fait précisément de cette proximité évolutive avec les protéines humaines [46].

Enfin, certains allergènes possèdent des propriétés biologiques autres que leur capacité allergénique. Ces fonctions biochimiques, pour certaines enzymatiques, amènent à les reconsidérer sous un angle pharmacologique car ils sont susceptibles de provoquer des effets biologiques très variés. Il en est ainsi de l'allergène Der p 1 qui est une cystéine protéase. D'une part, Der p 1 est capable d'agir sur l'épithélium bronchique en augmentant sa perméabilité par rupture de l'adhésion intercellulaire faisant suite à la protéolyse de la protéine occludine, ce qui induit l'ouverture des « tight junctions » [47]. Ce phénomène pourrait avoir une conséquence directe sur la co-sensibilisation en facilitant le passage transépithélial d'autres pneumallergènes. D'autre part, les propriétés enzymatiques de cet allergène peuvent avoir un effet non spécifique sur la production d'IgE.

Il pourrait exister une réponse « T_H2 dérivée », avec apparition d'IgG chez des sujets qui ne sont pas allergiques aux allergènes de chat, les symptômes n'apparaissant que quand le sujet développe des IgE.

Les allergènes de mammifères, du fait de leur proximité évolutive avec les protéines humaines, seraient moins immunogènes que les allergènes provenant de branches plus éloignées dans l'arbre évolutif (arthropodes, pollens ou moisissures).

Certains allergènes ont des propriétés biologiques autres que leur capacité allergénique.

Influence d'autres facteurs issus des sources allergéniques sur les symptômes respiratoires

Les résultats de la cohorte allemande semblent indiquer que la relation entre la sensibilisation aux acariens et l'asthme reflèterait la susceptibilité d'un individu asthmatique à développer une sensibilisation à des allergènes perannuels sans que pour autant l'exposition à ces mêmes allergènes n'induisse un risque accru d'asthme [26,27]. De même, Arshad et al. n'avaient pas observé que l'exposition aux allergènes constituait un facteur de risque pour le développement d'une HRB chez les enfants de la cohorte de l'île de Wight à l'âge de dix ans [30]. Ainsi, d'autres facteurs indépendants de l'exposition allergénique pourraient intervenir dans le développement de différents phénotypes d'asthme comme le facteur génétique ou comme d'autres facteurs environnementaux tels que les endotoxines.

Des résultats inattendus de l'effet de l'exposition domestique à un allergène sur la sévérité de leur asthme chez des sujets qui n'y sont pas sensibilisés ont été rapportés par Custovic et Woodcock. Les paramètres évalués étaient les fonctions pulmonaires et l'HRB [48]. Les sujets non sensibilisés aux allergènes d'acariens montraient une HRB augmentée quand ils étaient exposés à de fortes concentrations d'allergène Der p 1. Ces résultats mettent en exergue, d'une part, le rôle potentiel de facteurs environnementaux comme les endotoxines mais aussi, d'autre part, le rôle possible de ces allergènes dans l'asthme atopique par un mécanisme qui ne serait pas la conséquence de leurs caractères allergéniques. Cela semblerait corroborer les résultats obtenus in vitro des différents effets biologiques des allergènes, conséquence de leurs caractéristiques biochimiques et biologiques. Ces observations peuvent également être rapprochées des découvertes plus récentes sur l'implication des chitinases dans les maladies allergiques. Bien que les allergènes ne contiennent pas en eux-mêmes de chitine, les organismes sources de ces allergènes en comportent une grande proportion : exosquelettes des insectes, des crustacés, parois cellulaires des organismes fongiques, œufs des helminthes, etc. De nombreux organismes produisent des chitinases pour lutter contre ces pathogènes formés de chitine. Des protéines de la famille des chitinases sont également codées par le génome humain. Les résultats récents de Zhu et al. ont suggéré que l'induction médiée par l'interleukine-13 d'une chitinase (*acidic mammalian chitinase*, ou AMCCase) par les cellules épithéliales des voies aériennes et les macrophages pourrait sous-tendre le développement de l'HRB et de l'inflammation après l'exposition à une source allergénique [49]. D'autres études seront nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes engendrés par cette inhalation massive de chitine. D'ores et déjà l'expression de ces enzymes de la famille des chitinases a été observée comme étant plus importante dans les poumons de sujets asthmatiques, de même qu'une plus forte concentration sanguine de la protéine YKL-40, une protéine chitinase like, était liée à la sévérité de l'asthme [50].

D'autres facteurs indépendants de l'exposition allergénique pourraient induire différents phénotypes d'asthme comme le facteur génétique ou d'autres facteurs environnementaux tels que les endotoxines.

Des allergènes pourraient agir dans l'asthme atopique par un mécanisme qui ne serait pas dû à leurs caractères allergéniques.

Les chitinases synthétisées pour lutter contre les pathogènes formés de chitine pourraient sous-tendre le développement de l'HRB et de l'inflammation après l'exposition à une source allergénique.

L'expression des chitinases est plus importante dans les poumons de sujets asthmatiques.

Conclusion

Le fait que l'exposition précoce aux allergènes conduise au développement de maladies allergiques semble du point de vue physiopathologique une hypothèse plausible et un certain nombre de données dans la littérature rapporte des arguments qui plaident en faveur de cette hypothèse. Il existe un lien entre l'exposition aux allergènes et la sensibilisation. En l'absence d'exposition, le « risque allergique » est nul. Plus l'exposition augmente, plus le risque augmente. Il semblerait que le phénomène suive une courbe en cloche pour les allergènes de chat avec l'induction d'une tolérance au-delà d'un certain point. Cependant, l'absence de diminution du risque d'asthme associée à la présence d'IgG₄ rend les choses difficiles pour donner un message précis concernant ces expositions à fortes doses d'allergènes de chat.

Concernant les liens entre l'exposition précoce aux allergènes et l'apparition des symptômes, il semblerait qu'il n'existe pas systématiquement de continuum entre l'apparition du terrain atopique et le développement d'un asthme ou d'une rhinite. En revanche, si l'association rhinite et asthme allergique est fréquente, la rhinite allergique précède le plus souvent l'asthme allergique.

Enfin, le rôle des allergènes est clairement établi dans le déclenchement des symptômes respiratoires. De nombreuses études épidémiologiques ont souligné la nécessité d'une sensibilisation préalable associée à une exposition pour l'apparition des symptômes. L'âge au moment de l'exposition a également une influence et l'exposition aux allergènes perannuels dans la petite enfance, définie comme les trois premières années de vie, semblerait contribuer à la chronicité de l'asthme.

Les liens de causalité entre atopie, sensibilisation, environnement et rhinite et/ou asthme symptomatiques demeurent incomplètement connus. D'autres études épidémiologiques seront nécessaires pour mieux évaluer ces liens et les différents facteurs étiologiques, dans leur réalité socioéconomique, ainsi que le concept d'une stratégie d'éviction globale à travers des mesures faisables, cohérentes et efficaces de contrôle de l'environnement. Alors, « le droit à respirer un air sain dans les habitations » reconnu comme un droit fondamental par l'OMS en 2000, repris par la Commission européenne à travers l'European Federation of Allergy and Airway diseases patients association (EFA) et par l'Observatoire de la qualité de l'air intérieur (OQAI) en France en 2003, deviendra une réalité tangible reposant sur des critères scientifiques dans sa définition et dans

POINTS ESSENTIELS

- Dans l'atopie, le rôle des allergènes et la chronologie des événements aboutissant à la sensibilisation et au développement des symptômes restent controversés.
- L'atopie répond à une interaction complexe, multifactorielle entre facteurs génétiques et exposition à des allergènes et à de nombreux cofacteurs chimiques ou biologiques.
- La rhinite allergique précède le plus souvent l'asthme allergique.
- La survenue de symptômes nécessite une sensibilisation préalable et une exposition.
- On cherche à standardiser les stratégies thérapeutiques associant éviction et traitement médical.

ses recommandations en termes de qualité de vie pour les patients présentant un asthme et/ou une rhinite allergiques.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt potentiel en rapport avec ce manuscrit.

Références

- [1] Halcken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:9–32.
- [2] Von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy* 2005;60:283–92.
- [3] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733–43.
- [4] Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, et al. No further increase in asthma, hay fever and atopic sensitisation in adolescents living in Switzerland. *Eur Respir J* 2004;23:407–13.
- [5] Zölner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, et al. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001. *Thorax* 2005;60:545–8.
- [6] Bousquet J et al. ARIA 2008 Update. In collaborations with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen. *Allergy* 2008;63:160–8.
- [7] Bush RK. Etiopathogenesis and management of perennial allergic rhinitis: a state-of-the-art review. *Treat Respir Med* 2004;3:45–57.
- [8] RPC: rhinites chroniques. SFORL et CCF; 2005.
- [9] Van Ree R. Indoor allergens: relevance of major allergen measurements and standardization. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:270–7.
- [10] Van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, Vieths S, Bryan D, Cromwell O, et al. The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification. *Allergy* 2008;63:310–26.
- [11] Ponikau JU, Sherris DA, Kern EB, Homburger HA, Frigas E, Gaffey TA, et al. The diagnosis and incidence of allergic fungal sinusitis. *Mayo Clin Proc* 1999;74:877–84.
- [12] Braun H, Buzina W, Freudenschuss K, Beham A, Stammberger H. Eosinophilic fungal rhinosinusitis: a common disorder in Europe? *Laryngoscope* 2003;113:264–9.
- [13] Bush RK, Portnoy JM. The role and abatement of fungal allergens in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:430–40.
- [14] Braun JJ, Pauli G, Schultz P, Gentine A, Ebbo D, de Blay F. Allergic fungal sinusitis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis: an uncommon sinonasal allergic mycosis. *Am J Rhinol* 2007;21:412–6.
- [15] Reid MJ, Moss RB, Hsu Yao P, Kwasnicki JM, Commerford TM, Nelson BL. Seasonal asthma in northern California: allergic causes and efficacy of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:590–600.
- [16] Celenza A, Fortherrill J, Kupek E, Shaw RJ. Thunderstorms associated asthma: a detailed analysis of environmental factors. *BMJ* 1996;312:604–7.
- [17] Taylor PE, Flagan RC, Valenta R, Glovsky MM. Release of allergens as respirable aerosols: a link between grass pollen and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:51–6.
- [18] Altounyan REC. Changes in histamine and atropine responsiveness as a guide to diagnosis and evaluation of therapy in obstructive airways disease. In: Pepys J, Frankland AW, editors. *Disodium cromoglycate in allergic airways disease*. London: Butterworth & Co. Ltd; 1969. p. 47–53.
- [19] Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 1977;7:503–13.
- [20] 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.
- [21] Mösges R, Klimek L. Today's allergic rhinitis patients are different: new factors that may play a role. *Allergy* 2007;62:969–75.
- [22] Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Grant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: the Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:307–13.
- [23] Mari A, Schneider P, Wally V, Breitenbach M, Simon-Nobbe B. Sensitization to fungi: epidemiology, comparative skin tests, and IgE reactivity of fungal extracts. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1429–38.
- [24] Fokkens W, Lund V, Mullol J. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group, EP3OS, 2007: European paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology* 2007;(Suppl. 20):1–136.
- [25] Hardin BD, Kelman BJ, Saxon A. Adverse human health effects associated with molds in the indoor environment. *J Occup Environ Med* 2003;45:470–8.
- [26] Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392–7.
- [27] 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.
- [28] Lowe LA, Woodcock A, Murray CS, Morris J, Simpson A, Custovic A. Lung function at age 3 years: effect of pet ownership and exposure to indoor allergens. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:996–1001.
- [29] Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance.

- dance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003;58:489–93.
- [30] Arshad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyper-responsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127:502–8.
- [31] Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:657–63.
- [32] Becker A, Watson W, Fergusson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:650–6.
- [33] Chan-Yeung M, Fergusson A, Watson W, Dimich-Ward H, Rousseau R, Lilley M, et al. The Canadian childhood asthma primary prevention study: outcomes at 7 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:49–55.
- [34] Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, the NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188–93.
- [35] Koopman LP, Van Strien RT, Kerkhof M, Smith A, De Jongste JC, Gerritsen J, et al. Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers. Effect on symptoms in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:307–13.
- [36] Lau S, Nickel R, Niggemann B, Grüber C, Sommerfeld C, Illi S, et al. The development of childhood asthma: lessons from the German Multicentre Allergy Study (MAS). *Pediatr Respir Rev* 2002;3:265–72.
- [37] Erwin EA, Custis N, Ronmark E, Wickens K, Sporik R, Woodfolk JA, et al. Asthma and indoor air: contrasts in the dose response to cat and dust-mite. *Indoor Air* 2005;15:33–9.
- [38] Erwin EA, Ronmark E, Wickens K, Perzanowski MS, Barry D, Lundbäck B, et al. Contribution of dust mite and cat specific IgE to total IgE: relevance to asthma prevalence. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:359–65.
- [39] Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001;357:752–6.
- [40] Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999;29:611–7.
- [41] Apelberg BJ, Aoki Y, Jaakkola JJK. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:455–60.
- [42] Platts-Mills TAE, Erwin EA, Allison AB, Blumenthal K, Barr M, Sred D, et al. The relevance of maternal immune responses to inhaled allergens to maternal symptoms, passive transfer to the infant, and the development of antibodies in the first 2 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:123–30.
- [43] Perzanowski MS, Ronmark E, Platts-Mills TEA, Lundback B. The protective effect of having a cat or a dog at home on development of asthma in preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:679–702.
- [44] Lau S, Illi S, Platts-Mills TAE, Riposo D, Nickel R, Grüber C, et al. Longitudinal study on the relationship between cat allergen and endotoxin exposure, sensitization, cat-specific IgG and development of asthma in childhood – report of the German Multicentre Allergy Study (MAS 90). *Allergy* 2005;60:766–73.
- [45] Jeal H, Draper A, Harris J, Taylor AN, Cullinan P, Jones M. Modified TH2 responses at high-dose exposures to allergen: using an occupational model. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:21–5.
- [46] Platts-Mills TAE. The role of indoor allergens in chronic allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:297–302.
- [47] Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104:123–33.
- [48] Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, Woodcock A, Custovic A. Relationship between exposure to domestic allergens and bronchial hyperresponsiveness in non-sensitized, atopic asthmatic subjects. *Thorax* 2005;60:17–21.
- [49] Zhu Z, Zheng T, Homer RJ, Kim YK, Chen NY, Cohn L, et al. Acidic mammalian chitinase in asthmatic TH2 inflammation and IL-13 pathway activation. *Science* 2004;304:1678–82.
- [50] Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2016–27.