

Rôle protecteur des infections de la prime enfance dans le développement de l'atopie : bilan des études épidémiologiques

Dr Habib Chabane
Hôpital Delafontaine
Saint-Denis

INTRODUCTION

La prévalence des manifestations cliniques de l'atopie comme la rhinoconjonctivite et l'asthme allergiques, l'allergie alimentaire ou la dermatite atopique a progressé au point que ces affections sont devenues un véritable problème de santé publique dans les pays développés. Cette tendance se confirme dans de nombreux pays émergents. Le poids économique de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces affections est de plus en plus lourd. Devant ce constat, différentes approches basées sur la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'allergie IgE-dépendante ont été proposées pour une prise en charge plus rationnelle de ces affections, basée sur la prévention [1].

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'augmentation de la prévalence des allergies parmi les populations des pays occidentaux peut s'expliquer par l'évolution du mode de vie et les modifications de l'environnement. Selon la théorie de Strachan, publiée en 1989, l'hygiène et la diminution de la taille de la fratrie, diminue l'exposition des enfants aux infections qui auraient un rôle protecteur contre l'allergie. [2]. Selon cette théorie, l'immunité qui résulte de ces infections oriente correctement le système pour éviter l'apparition des allergies. Le développement de l'allergie serait donc lié aux modifications de l'immunité, conséquence d'une diminution du contact avec les germes banals, d'une vaccination systématique qui prive l'organisme de l'immunité naturellement acquise lors d'infections de la petite enfance et de l'usage intempestif des antibiotiques qui perturbe le système immunitaire de l'enfant. Selon les travaux de Isolauri *et al.* [3], le déséquilibre de la flore intestinale, conséquence de l'hygiène et de l'utilisation des antibiotiques, serait plus important que les infections sporadiques pour le développement des maladies atopiques.

Cette théorie hygiéniste, qui pourrait expliquer l'accroissement des maladies allergiques, a fait naître l'espoir d'un traitement des maladies allergiques basés sur l'utilisation de produits d'origine microbienne ou de bactéries entières. Alors, depuis une décennie, la question du rôle protecteur des infections bactériennes de la prime enfance dans le développement de l'atopie reste discutée.

Rôle protecteur de la vie en milieu rural

Les études épidémiologiques menées ces dernières années en Europe et en Australie ont montré le rôle protecteur de l'exposition bactérienne plus intense chez les enfants vivant en milieu rural contre le développement de l'atopie. Plusieurs travaux effectués en Suisse, en Allemagne et en Autriche que le risque de développer une maladie atopique était significativement plus bas chez les enfants vivant dans les fermes comparés ceux vivant en milieu urbain [4-6]. Cet effet protecteur était plus marqué pour la rhinite allergique et l'asthme que pour l'eczéma atopique. L'analyse des facteurs qui différencient le mode de vie rural fait apparaître une taille de fratrie plus grande, plus d'animaux domestiques, l'utilisation du bois ou du charbon pour le chauffage, un

tabagisme plus faible des mamans et des habitudes alimentaires différent notamment par la consommation de lait cru. Cependant, aucun de ces facteurs ne permet à lui seul d'expliquer cet effet protecteur. Le seul facteur émergeant semble être le contact avec les animaux de la ferme [5, 6]. von Mutius *et al.* [7] ont montré que l'effet protecteur est corrélé à l'exposition aux endotoxines dont les taux mesurés dans l'air et les matelas en milieu rural sont très significativement élevés comparés à ceux mesurés dans les domiciles de type urbain. Gereda *et al.* ont montré que la présence d'animaux dans l'environnement domestique est directement corrélée à la quantité d'endotoxines dans l'atmosphère [8]. Ces résultats suggèrent que les endotoxines dérivées des parois des bactéries jouent un rôle protecteur contre le développement de l'atopie. Riedler *et al.* [9] qui ont comparé dans une étude transversale, 3504 enfants de 6 à 13 ans, vivant à la ferme à des enfants citadins, montrent que la fréquentation de l'étable et la consommation de lait cru pendant la première année de vie protège des maladies atopiques [9]. Ces résultats ont été confirmés par le récent travail Wickens *et al.* [10] en Nouvelle Zélande qui ont retrouvé l'effet protecteur de l'exposition précoce aux animaux de la ferme et aux animaux domestiques ainsi que la consommation de lait cru. Paradoxalement, ils trouvent une prévalence importante de l'allergie parmi les enfants de fermiers. Horak Jr *et al.* [11] ont aussi confirmé le rôle protecteur de la vie à la ferme sur la sensibilisation aux allergènes dans une enquête longitudinale sur 3 ans portant sur 1150 enfants. L'effet protecteur semble double, par une moindre sensibilisation et une perte plus précoce de la sensibilisation lorsque celle-ci existe.

Rôle de la taille de la fratrie

Plusieurs études épidémiologiques ont montré la relation inverse entre la taille de la fratrie et le développement de l'atopie. Mc Keever *et al.* [12] ont montré dans une étude réalisée en Grande Bretagne sur 29 238 nouveau-nés que l'eczéma, la rhinite allergique et l'asthme sont plus d'autant plus fréquent à l'âge de 2 ans que la taille de la fratrie est faible. Cette relation inverse entre la taille de la fratrie et le développement d'une maladie atopique suggère que l'exposition du nouveau-né aux bactéries est plus importante lorsque le nombre de frères et sœurs est plus élevé. Toutefois, cette relation s'inverse au delà de l'âge de 2 ans, car l'apparition de l'asthme devient alors corrélée avec le développement d'infections respiratoires basses. Les résultats de l'enquête de Illi *et al.* [13] effectuée sur un échantillon de 1374 enfants de la population allemande pendant 7 ans, confirment ces données. Ils montrent que c'est parmi les nourrissons qui ont le plus de rhinites infectieuses avant l'âge de 1 an qu'il y a le moins d'enfants asthmatiques à l'âge de 7 ans. En revanche, le risque de développer un asthme augmente pour les enfants qui ont eu des infections respiratoires pendant les trois premières années de vie.

Rôle des infections de la petite enfance

Les résultats publiés sur ce sujet sont controversés. Les études transversales basées sur l'analyse rétrospective des données recueillies auprès des parents sur les infections n'ont pas montré de relation inverse entre les infections et le développement de l'atopie. Shaheen *et al.* [14] ont observé que le fait d'avoir eu la rougeole semble avoir un effet protecteur contre l'apparition de l'atopie. L'effet protecteur de la rougeole avant l'âge de 3 ans est significativement associé à une prévalence plus faible de l'asthme dans l'étude de Bodner *et al.* [15]. Cependant, dans cette même étude, lorsque toutes les maladies infectieuses ont prises en compte, la tendance se renverse faisant apparaître

les infections comme un facteur plutôt favorisant l'atopie que protecteur. L'analyse détaillée de l'étude Shaheen *et al.* [14] en Guinée Bissau fait apparaître des biais possibles dans l'interprétation des résultats, car la population étudiée n'est pas habituelle car l'étude faisait suite à une vaccination en masse après une grande épidémie de rougeole. Ce travail a montré une prévalence plus faible de la sensibilisation aux pneumallergènes chez des enfants ayant eu la rougeole comparés à ceux qui ont été vaccinés et n'ayant pas développé la maladie. Les auteurs suggèrent que l'infection rougeoleuse pourrait avoir un effet protecteur contre l'allergie ou que la vaccination contre la rougeole favorise l'allergie. Il n'est pas exclu que les enfants qui avaient un déséquilibre de leur immunité TH1 au profit des TH2, soient décédés des suites de cette épidémie de rougeole, ce qui expliquerait la plus faible prévalence de la sensibilisation dans ce groupe. Un travail prospectif sur une cohorte de plus de 13 000 enfants britanniques dont la moitié avait été vaccinée contre la rougeole n'a pas permis d'observer de différence de prévalence d'eczéma atopique ni de rhume des foins [in 2]. La plus grande étude transversale est celle effectuée sur une population Finlandaise d'un demi-million d'enfants vaccinée contre la rougeole [16]. Elle a montré une augmentation de plus d'un tiers des maladies atopiques chez 4% les enfants ayant eu la rougeole.

La vaccination contre la coqueluche a été soupçonnée de favoriser l'apparition d'un asthme, sur la base d'observations personnelles. Mais, les études de cohortes notamment britanniques n'ont pas montré d'effet délétère de cette vaccination [17].

Le rôle protecteur de la vaccination par le BCG a été suggéré par les résultats de l'étude de Shirakawa *et al.* [18] qui ont observé une corrélation inverse entre la réponse positive au test tuberculinique et les IgE totales et spécifiques aux pneumallergènes. Une corrélation inverse entre la vaccination précoce au BCG et la sensibilisation aux pneumallergènes a été observée chez les enfants en Guinée Bissau [24]. Mais, les résultats d'une étude cas témoins finlandaise ont montré un rôle protecteur très limité sur les maladies atopiques excepté l'asthme. Le rôle protecteur de la vaccination au BCG reste discutable dans ces conditions.

L'association la moins controversée reste la corrélation inverse entre l'infection par le virus de l'hépatite A et le développement de l'atopie [19].

Relation entre les infections et le développement d'un profil Th1

Il est bien établi que la réponse aux allergènes est déterminée par la balance des cytokines qui chez les sujets non-atopiques est dominée par l'INF-gamma et l'IL-12 favorisant le phénotype TH1. Chez l'atopique, la réponse est dominée par les cytokines favorisant le phénotype TH2, comme l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13. Chez le fœtus, le système immunitaire est orienté vers un profil TH2, mais, dès la naissance, ce phénotype est progressivement remplacé par un phénotype TH1 sous l'effet de facteurs génétiques et environnementaux. Holt *et al.* [20] ont proposé une hypothèse selon laquelle la maturation du système immunitaire vers un profil TH1 est sous la dépendance de stimulations bactériennes via les muqueuses respiratoires et gastro-intestinales chez l'enfant.

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides (LPS) qui entrent dans la composition des parois des bactéries gram négatives sont présentes en abondance dans les lieux d'élevage d'animaux de la ferme. L'exposition intense et précoce aux endotoxines bactériens protège de l'atopie et augmente la réaction inflammatoire systémique (fièvre, hyperleucocytose neutrophile) témoin d'une réponse TH1 prédominante. C'est la co-

stimulation du récepteur aux LPS (CD14) des cellules présentatrices d'antigène qui induit une synthèse importante d'IL12. Cette interleukine est le signal qui permet aux lymphocytes T naïfs (TH0) de se transformer en TH1 synthétisant de l'interféron gamma. Le rôle bénéfique de l'action des LPS pourrait être lié à la présence près du gène codant le récepteur CD14, d'un autre gène impliqué dans la régulation de la synthèse des IgE [10]. En revanche, lorsque l'atopie et l'asthme sont installés, l'exposition aux LPS produit une inflammation locale plus importante liée à une expression plus forte du récepteur au LPS (CD14) chez ces patients [21].

Rôle des bactéries saprophytes dans le développement du profil TH1

Dès la naissance, l'intestin est colonisé par une flore commensale saprophyte. La population bactérienne de l'intestin atteint 10^{14} bactéries chez l'adulte (soit 100 000 milliards). Ces bactéries non pathogènes participent à l'équilibre physiologique de l'intestin. Elles protègent la muqueuse contre le développement d'autres germes et participent au développement harmonieux du système immunitaire local [22].

La flore saprophyte n'est pas uniforme. Elle se diversifie au cours du temps. Près de 400 espèces bactériennes colonisent l'intestin. Plusieurs bactéries deviennent successivement dominantes. Les premières sont les bifidobactéries, suivies par les clostridia, bactéroïdes etc... Cette alternance semble avoir son importance dans le développement de l'immunité naturelle locale avec la production d'IgA [22]. L'alternance de la flore gastro-intestinale contribue également au développement du profil Th1 et à l'induction de la tolérance par voie orale. Elle joue par conséquent un rôle protecteur contre le développement du profil Th2 favorable à l'éclosion des allergies. La flore gastro-intestinale apparaît donc comme un élément naturel qui permet d'inverser la prédominance Th2 du système immunitaire du fœtus et du nouveau-né vers une réponse à prédominance Th1 chez l'enfant plus âgé [23].

Plusieurs éléments plaident en faveur d'une stimulation bactérienne insuffisante chez l'atopique. Les enfants atopiques ont par exemple, moins d'IgA que les non-atopiques. Un déficit qualitatif de la flore intestinale a été mis en évidence chez les nourrissons atopiques durant les premières semaines de vie entre ceux qui développeront une atopie à l'âge de 1 an comparés aux non atopiques [24]. L'intestin des nourrissons atopiques est davantage colonisé par des *Clostridium* et aux dépens des bifidobactéries. Wold *et al.* [25] ont aussi montré que les conditions d'hygiène dans lesquelles sont élevés les nouveau-nés suédois font que la colonisation de l'intestin par les entérobactéries du genre *Escherichia coli* est retardée ce qui favorise l'installation de bactéries comme le staphylocoque coagulase négative. Le nombre de souches d'*E. coli* isolées entre la première semaine de vie et un an était en moyenne de 2,2 chez les enfants suédois atopiques. l'analyse bactériologique des selles pendant les 7 premiers jours de vie a montré une plus forte colonisation de l'intestin par les entérobactéries chez les nouveau-nés pakistanais comparés aux suédois. Pendant les 18 premiers mois de la vie, l'intestin des enfants pakistanais héberge en moyenne 8,5 souches d'*E. coli* versus 4,2 souches chez les enfants suédois [26].

Les résultats de ces différentes observations ont fait naître l'espoir que l'allergie pouvait être prévenue par l'utilisation de bactéries [27]. Mais, ce concept plein d'espoir ne semble pas si simple à mettre en œuvre pour aboutir au résultat escompté, du fait même de notre connaissance imparfaite des relations hôte-bactéries au niveau intestinal. Si la microflore commensale apparaît comme un important régulateur du

développement du système immunitaire, on ne sait pas encore quels sont les bactéries les plus utiles [23].

Références

- 1 - Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature* 1999 (4026760 suppl.):B2-4.
- 2 - Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55 (suppl. 1):S2-S10.
- 3 - Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin exp allergy*, 2000;30:1605-10.
- 4 - Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
- 5 - von Ehrenstein O, von Mutius E, Illy S, Baumann L et al. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000, 30:187-93.
- 6 - Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Scheurer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
- 7 - von Mutius E, Braun-Fahrländer C, Schierl R, Riedler J et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy*;2000;30:1230-4.
- 8 - Gereda JE, Klinnert MD, Price MR, Leung DY, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:790-6.
- 9 - Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
- 10 - Wickens K, Lane JM, Fitzharris P et al. Farm residence and exposures and the risk of allergic diseases in New Zealand children. *Allergy* 2002;57:1171-9.
- 11 - Horak Jr F, Studnicka M, Gartner G et al. Parental farming protects children against atopy: longitudinal evidence involving skin prick tests. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1155-9.
- 12 - Mc Keever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Siblings, multiple births and the incidence of allergic disease : a birth cohort study using the west Midlands general practice research database. *Thorax* 2001;56:758-62.
- 13 - Illy S, von Mutius E, Lau S, et al. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
- 14 - Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
- 15 - Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. *Thorax* 1998;53:28-32.
- 16 - Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, et al. Measles history and atopic disorders: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000;283:343-6.
- 17 - Hendersen J, North K, Griffiths M, et al. Pertussis vaccination and wheezing illness in young children: protective cohort study. *BMJ* 1999;318:1173-6.
- 18 - Shirakawa T, Enomoto T, Shimatzu S, et al. inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.

- 19 - Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
- 20 - Holt PG. Primary allergic sensitization to environmental antigens: perinatal T-cell priming as a determinant of responder phenotype in adulthood. *J Exp Med* 1996;183:1297-301.
- 21 - Alexis N, Eldrige M, Reed W, Peden DB. CD14-dependent airway neutrophil response to inhaled LPS: role of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:31-5.
- 22 - Majama H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
- 23 - Matricardi PM. Probiotics against allergy outbreaks and perspectives. [Editorial] *Allergy* 2002;57:185-7.
- 24 - Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:516-20.
- 25 - Adlerberth I, Ahrné S, Aberg N et al. Delayed colonisation with enterobacteria in Swedish neonates – a consequence of our hygiene life-style? [abstract] *Allergy* 2001;56(suppl 68):66.
- 26 - Nowrouzian F, Adlerberth I, Wold AE. Very low turn-over of *E. coli* strains in the intestinal microflora of Swedish infants with high risk of developing atopic disease. [abstract] *Allergy* 2001;56(suppl 68):66-7.
- 27 - Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Isolauri E. Probiotic in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.