

Mécanismes pathogéniques

Avant d'évoquer les mécanismes pathogéniques de l'asthme professionnel (AP), il est utile de revoir brièvement les différents niveaux de la défense respiratoire. Les deux premières lignes de défense contre les substances inhalées, y compris les allergènes, se trouvent dans les voies aériennes de conduction. Elles sont représentées respectivement par la couche de mucus sécrétée par les cellules caliciformes et les glandes muqueuses et par l'épithélium stratifié dont les cellules basales sont surmontées par une couche de cellules en colonne. Les fonctions structurales et de barrière de cette couche dépendent d'un ensemble de mécanismes d'adhésion intrinsèque (ex : *tight junction*, *zonula adherens junction*, *desmosomal contacts*). Chez l'asthmatique, l'épithélium – site majeur de la réponse inflammatoire liée aux mastocytes et aux éosinophiles – est souvent lésé.

Le deuxième niveau de défense des voies aériennes est représenté par la combinaison de deux mécanismes : la phagocytose non-spécifique, relativement inefficace, assurée par les monocytes et macrophages tissulaires, et la réponse immune spécifique, dont la mise en route nécessite la captation de l'antigène étranger et sa présentation aux lymphocytes. Les cellules dendritiques, les monocytes et les macrophages alvéolaires sont, dans l'ordre d'efficacité décroissante, les cellules présentant l'antigène (CPA) les plus importantes. Pour être efficace, une CPA doit métaboliser l'antigène et en associer les peptides résultants à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (*major histocompatibility complex* – MHC).

Les mécanismes pathogéniques de l'asthme professionnel ne sont pas entièrement connus. Dans certaines circonstances, des mécanismes immunologiques, neurogènes ou autres peuvent coexister (Mapp et coll., 1994). Par ailleurs, les mécanismes impliqués dépendent du type d'exposition.

Mécanismes immunologiques IgE-dépendants

L'AP dû à l'exposition à des substances de haut poids moléculaire (> 5 000 daltons) résulte en général de mécanismes liés à la production d'anticorps IgE spécifiques. Au plan clinique, les sujets présentent une histoire d'atopie et des antécédents de rhinite allergique ou d'eczéma. Les symptômes d'asthme peuvent survenir quelques minutes après l'exposition. Les tests de provocation bronchique spécifique induisent une réaction de type immédiat isolée ou bi-phasique, et plus rarement une réaction isolée tardive. Les agents

impliqués dans ce type d'asthme incluent les antigènes d'animaux de laboratoire, d'arthropodes ou du latex, entre autres.

Certaines substances de bas poids moléculaire (< 5 000 daltons) sont capables d'induire l'AP de type IgE-dépendant chez une faible proportion de sujets. Dans ce groupe de substances, on trouve les anhydrides (trimellitique et phtalique), les di-isocyanates, le nickel et l'acide plicatique. De par leur trop petite taille, ces substances sont incapables d'agir comme allergènes par elles-mêmes et doivent se combiner avec une protéine porteuse pour s'exprimer comme haptènes.

La réponse immune commence par l'activation des lymphocytes T liée à la reconnaissance de l'antigène présenté à la surface d'une CPA. Un récepteur spécifique du lymphocyte T reconnaît l'ensemble (complexe) formé par l'association des peptides dérivés de la digestion des antigènes par la CPA avec une molécule de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC-I, MHC II). Après activation par des médiateurs sécrétés par les CPA, les lymphocytes T-CD4+ auxiliaires reconnaissent l'antigène attaché aux molécules MHC de classe II tandis que les lymphocytes T-CD8+ cytotoxiques reconnaissent les antigènes dans le contexte des molécules MHC de classe I. Une fois activés par l'antigène, les lymphocytes T sécrètent des lymphokines qui attirent, activent et favorisent la croissance d'autres cellules. Selon le type de cytokine qu'ils sécrètent, les lymphocytes T-CD4+ sont classés en TH1, sécréteurs d'IL-2, IL-3, GM-CSF et interféron γ , et 2 sécréteurs d'IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, et GM-CSF.

Chez le sujet atopique, donc susceptible de développer un asthme allergique, le lymphocyte T-CD4+ se transforme de façon préférentielle en lymphocyte TH2, dont le nombre est augmenté au niveau de la *lamina propria*. Les lymphocytes TH2 activés sécrètent en particulier l'interleukine 4 (IL-4) qui agit sur les cellules B (différenciées en plasmocytes), aboutissant à la production d'anticorps IgE-spécifiques. Produites en grande quantité, les IgE s'attachent à des récepteurs de haute affinité (Fc) à la surface des mastocytes et basophiles et à des récepteurs de basse affinité à la surface des éosinophiles, macrophages, plaquettes et cellules épithéliales. La présence d'IgE spécifiques a été démontrée chez des sujets atopiques sensibilisés à des agents de haut poids moléculaire (Rasanen et coll., 1994) et chez un petit nombre de sujets sensibilisés à des substances de bas poids moléculaire (anhydrides, sels de platine, nickel, acide plicatique et isocyanates) (Maccia et coll., 1976 ; Biagini et coll., 1985 ; Cartier et coll., 1989 ; Chan-Yeung, 1994).

Outre l'IL-4, les lymphocytes TH2 produisent d'autres cytokines (IL-5, IL-3, GM-CSF) responsables de l'activation de cellules inflammatoires, en particulier les mastocytes, macrophages et éosinophiles. Une nouvelle rencontre entre l'allergène responsable de la réaction immune et les IgE fixées sur les cellules inflammatoires provoque la libération de médiateurs préformés et nouvellement formés, déclenchant une cascade d'événements connus comme la réponse tissulaire allergique (Wenzel, 1994 ; Holgate, 1995).

Parmi les médiateurs préformés, l'histamine – libérée par les mastocytes et les basophiles – agit sur les récepteurs H1 du muscle lisse et des petits vaisseaux, aboutissant à un effet bronchoconstricteur et à un effet régulateur de l'inflammation. À leur tour, les protéines cationiques libérées par l'activation des éosinophiles endommagent l'épithélium et perturbent la contractilité du muscle lisse. Dans ce groupe de protéines, on trouve l'ECP (*eosinophil cationic protein*), l'EPO (*eosinophil peroxidase*), l'EDN (*eosinophil derived neurotoxin*) et la MBP (*major basic protein*). Parmi les médiateurs nouvellement formés, les plus importants sont les médiateurs lipidiques générés par les éosinophiles, mastocytes et basophiles à partir de l'acide arachidonique. Ils sont représentés par les prostaglandines (PGD₂), le thromboxane, le PAF (*platelet activating factor*) et les leucotriènes. Le leucotriène C₄ est un puissant médiateur de la bronchoconstriction et semble agir de façon chronique au niveau de la couche sous-épithéliale des asthmatiques.

Certaines substances jouent un rôle mal connu. C'est le cas de l'élastase et des métabolites toxiques de l'oxygène. La première, contenue dans les neutrophiles et les éosinophiles, pourrait contribuer à la desquamation de l'épithélium et à la sécrétion de mucus pendant la crise d'asthme aiguë. Les métabolites toxiques de l'oxygène (générés par l'ensemble des médiateurs) contribuent à la lésion tissulaire associée à l'accumulation et à l'activation d'éosinophiles dans les maladies allergiques.

Dans l'ensemble, le processus décrit ci-dessus se traduit par une inflammation des voies aériennes caractérisée au plan histologique par une déposition étendue de collagène en dessous de la membrane basale épithéliale, une infiltration éosinophilique et une dégranulation cellulaire importantes. La lésion de l'épithélium bronchique et l'infiltration de cellules inflammatoires sont des caractéristiques prédominantes de l'asthme professionnel et de l'asthme en général.

Mécanismes immunologiques IgE-indépendants

Outre leur rôle dans la réponse médiée par des IgE, les lymphocytes T libèrent des cytokines capables d'activer et de recruter d'autres cellules inflammatoires, agissant ainsi comme cellules effectrices par des voies différentes de celles de la production d'IgE. La réaction asthmatique impliquée dans l'asthme IgE-indépendant est de type « isolée tardive, bi-phasique ou atypique ».

Dans la réaction IgE-indépendante, le lymphocyte T-CD8⁺ reconnaît l'antigène attaché aux molécules MHC de classe I. Une fois activé, il sécrète les interleukines 5 et 2 (IL-5, IL-2) et l'interféron γ (INF γ) responsables de l'activation des macrophages, éosinophiles et mastocytes (Abbas et coll., 1995). Ces derniers sécrètent, à leur tour, les médiateurs de l'inflammation

responsables du processus asthmatique. La présence de lymphocytes et d'éosinophiles activés dans des biopsies bronchiques suggère que l'interaction entre ces deux cellules peut être importante dans l'asthme (Hamid et coll., 1991). L'immunité de type cellulaire a pu être impliquée dans l'asthme au nickel (Herzog et coll., 1991) et au toluène di-isocyanate (TDI) (Finotto et coll., 1991). La détection et la localisation d'adduits d'isocyanates dans les voies aériennes d'un malade présentant un asthme à l'hexaméthylène di-isocyanate (HDI) est un pas en avant vers la compréhension des mécanismes de sensibilisation par cette substance (Bentely et coll., 1992).

Certains sujets avec AP présentent des concentrations sériques d'IgE totales normales et une absence d'évidence cutanée ou sérologique d'anticorps IgE spécifiques. Cependant, leur muqueuse révèle des caractéristiques similaires à celles de l'asthme allergique : dégranulation des mastocytes, éosinophilie et activation des lymphocytes (Frew et coll., 1993, 1995). Par ailleurs, les mastocytes des voies aériennes de sujets avec AP sont sensibles à l'agent incitateur, lequel peut déclencher une dégranulation par des mécanismes IgE-indépendants (Redlich et coll., 1997).

Mécanismes non allergiques

Des mécanismes inflammatoires de nature non allergique peuvent également être impliqués dans l'obstruction bronchique provoquée par l'inhalation de certaines particules ou vapeurs. C'est notamment le cas des manutentionnaires de grains chez qui l'inflammation et l'obstruction bronchique résulteraient de l'induction du chimiotactisme des neutrophiles par une toxine spécifique, l'endotoxine (Schwartz et coll., 1994). Néanmoins, des cas de bronchoconstriction induite par une réaction médiée par des IgE spécifiques ont aussi été documentés dans l'AP des travailleurs manipulant des grains (Park et Nahm, 1997).

Des changements dans la structure des voies aériennes peuvent favoriser le développement d'une hyperréactivité bronchique (HRB) et contribuer au développement de symptômes respiratoires chroniques. L'activité du système nerveux peut participer au développement d'une inflammation et d'une HRB après exposition à des substances asthmogènes. L'augmentation de l'activité parasympathique et la diminution de l'activité sympathique ou de l'activité inhibitrice non-adrénergique peuvent toutes contribuer à favoriser le développement de symptômes respiratoires et d'obstruction bronchique.

Le système NANC (*nonadrenergic, noncholinergic inhibitory nervous system*) semble important pour maintenir les voies aériennes libres. Le neurotransmetteur le plus probablement impliquée dans ce système est le VIP (*vasoactive intestinal peptide*), une substance provoquant la relaxation du muscle lisse humain *in vitro* et empêchant la bronchoconstriction induite par les prostaglandines chez l'animal.

Apparemment, le mécanisme de l'asthme induit par des substances irritantes n'est pas de nature immunologique. En 1985, Brooks et coll. ont décrit dix sujets ayant développé une maladie de type asthmatique persistante après une exposition unique à des niveaux élevés de vapeurs irritantes, fumées ou gaz. Dans tous les cas, l'asthme s'est développé dans les 24 heures qui ont suivi l'exposition, en général dans un délai allant de quelques minutes à 12 heures. Les symptômes respiratoires et l'HRB ont persisté pendant des années (12 ans chez l'un des sujets). Dans la plupart des cas, l'exposition était due à un accident ou à une situation de ventilation déficiente. Tous les sujets avaient un test à la méthacholine positive. L'agent étiologique incriminé variait d'un sujet à l'autre, mais tous étaient des irritants (uranium hexafluoride gazeux, enduit de plancher, spray de peinture contenant des concentrations significatives d'ammoniaque, acide chauffé, hydrazine à 35 %, brouillard fumigène, décapant métallique, inhalation de fumée). Il n'y avait pas d'évidence de maladie respiratoire antérieure chez aucun sujet ; enfin, si deux sujets étaient atopiques, les autres n'avaient jamais présenté de manifestation d'allergie.

L'inhalation de gaz irritants et d'aérosols peut induire l'apparition d'une HRB par le biais d'une réponse inflammatoire localisée. La lésion de l'épithélium bronchique et l'inflammation de la muqueuse sub-épithéliale peuvent contribuer au développement de lésions bronchiques chez des sujets exposés à des gaz irritants et à des aérosols. L'inhalation d'allergènes ou d'irritants peut mener à une inflammation de l'épithélium bronchique qui résulte en une augmentation de sa perméabilité (Hogg, 1981). Ceci expose les récepteurs irritants sub-épithéliaux qui peuvent alors être stimulés par différents agents.

BIBLIOGRAPHIE

ABBAS AK, LICHTMAN AH, POBER JS. Cellular and molecular immunology. Saunders Co., 1995

BENTLEY AM, MAESTRELLI P, FABBRI LM, MENZ G, STORZ C et coll. Activated T lymphocytes and eosinophils in the bronchial mucosa in isocyanate induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992, **89** : 821-829

BIAGINI RE, BERNSTEIN IL, GALLAGHER JS, MOORMAN WJ, BROOKS S, GANN PH. The diversity of reaginic immune responses to platinum and palladium metallic salts. *J Allergy Clin Immunol* 1985, **76** : 794-802

BROOKS S, WEISS MA, BERNSTEIN IL. Reactive airways dysfunction syndrome : persistent asthma syndrome after high-level irritant exposure. *Chest* 1985, **88** : 376-384

CARTIER A, GRAMMER L, MALO JL, LAGIER F, GHEZZO H, HARRIS K, PATTERSON R. Specific serum antibodies against isocyanates : association with occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989, **84** : 507-514

CHAN-YEUNG M. Mechanism of occupational asthma due to western red cedar (*Thuja plicata*). *Am J Ind Med* 1994, **25** : 13-18

- FINOTTO S, FABBRI LM, RADO V, MAPP CE, MASTRELLI P. Increase in numbers of CD8 positive lymphocytes and eosinophils in peripheral blood of subjects with late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Br J Ind Med* 1991, **48** : 116-121
- FREW AJ, CHAN H, CHAN-YEUNG M. Immunologic studies in the mechanisms of occupational asthma caused by western red cedar. *J Allergy Clin Immunol* 1993, **92** : 466-478
- FREW AJ, CHAN H, LAM S, CHAN-YEUNG M. Bronchial inflammation in bronchial asthma due to western red cedar. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **151** : 340-344
- HAMID Q, AZZAWI M, YING S, MOQBEL R, WARDLAW AJ, CORRIGAN CJ et coll. Expression of mRNA for interleukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 1991, **87** : 1541-1546
- HERZOG CH, VILLIGER B, BRAUN P. Nickel-specific T cells clone in asthma : preferential use of V-beta 14 in T cell receptor beta chain. *Eur Respir Rev* 1991, **4** : 425S
- HOGG JC. Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981, **67** : 421-425
- HOLGATE ST. Cells cytokines and inflammation in asthma. Postgraduate syllabus and asthma consultant's course. New York AAAAI 1995 : 1-40
- MACCIA CA, BERNSTEIN IL, EMMETT BA, BROOKS SM. In vitro demonstration of specific IgE in phthalic anhydride hypersensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1976, **113** : 701-704
- MAPP CE, SAETTA M, MAESTRELLI P, DI STEFANO A, CHITANO P et coll. Mechanisms and pathology of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994, **7** : 544-554
- PARK HS, NAHM DH. Identification of IgE-binding components in occupational asthma caused by corn dust. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, **79** : 75-79
- RASANEN L, KUUSISTO P, PENTTILA M, NIEMIEN M, SAVOLAINEN J, LEHTO M. Comparison of immunologic tests in the diagnosis of occupational asthma and rhinitis. *Allergy* 1994, **49** : 342-347
- REDLICH CA, KAROL MH, GRAHAM C, HOMER RJ, HOLM CT et coll. Airway isocyanate-adducts in asthma induced by exposure to hexamethylene diisocyanate. *Scand J Work Environ Health* 1997, **23** : 277-231
- SCHWARTZ DA, THORNE PS, JAGIELO PJ, WHITE GE, BLEUER SA, FREES KL. Endotoxin responsiveness and grain-induced inflammation in the lower respiratory tract. *Am J Physiol* 1994, **267** : L609-L617
- WENZEL SE. Asthma is an inflammatory disease. *Sem Respir Med* 1994, **15** : 106-116