

LA VACCINATION À BASE DE MYCOBACTÉRIES VAINCRA-T-ELLE LES ALLERGIES ?

R. LOUIS (1)

RÉSUMÉ : L'incidence des allergies et celle de la tuberculose ont évolué en sens opposé dans les pays développés au cours du siècle passé. La réponse immunologique de l'organisme est de type Th1 dans la tuberculose alors qu'elle est principalement de type Th2 dans les allergies. La vaccination avec le BCG dans les premières semaines de la vie réduit la fréquence des allergies respiratoires et cutanées dans l'enfance. L'administration expérimentale chez l'animal de BCG, de *Mycobacterium vaccae* ou de certains de ces composants permet d'endiguer le processus de sensibilisation et les manifestations cliniques respiratoires résultant de l'exposition aux allergènes. Chez l'enfant et l'adolescent souffrant de dermatite atopique, l'administration d'extraits de *Mycobacterium vaccae* par voie sous-cutanée réduit l'intensité des lésions cutanées.

VACCINATION WITH MYCOBACTERIA AND ALLERGIES
SUMMARY : In developed countries, the prevalence of tuberculosis has evolved in an opposite direction as to the one of allergy over the last century. The immunological response is mainly Th1 in tuberculosis while it features a Th2 pattern in allergy. Vaccination with BCG in early life is associated with a reduction in the prevalence of allergy later in childhood. In an experimental mouse model of asthma, administration of BCG or killed *Mycobacterium vaccae* inhibits the sensitisation process as well as the bronchial inflammation and hyperresponsiveness that follows allergen exposure. In children and adolescents suffering from atopic dermatitis, subcutaneous injection of killed *Mycobacterium vaccae* attenuates the severity of skin lesions.

KEYWORDS : *Asthma - Allergy - BCG - Mycobacterium vaccae - TH1 cells - TH2 cells*

INTRODUCTION

En Europe occidentale, en Amérique du nord, en Australie et en Nouvelle-Zélande la prévalence des allergies, et en particulier celle de l'asthme bronchique, a progressé de façon importante au cours des dernières décennies du 20^{ème} siècle (1). La tuberculose fut longtemps une maladie crainte et répandue en Europe occidentale au cours du siècle passé. Si la tuberculose est toujours un fléau mondial tuant encore chaque année plusieurs millions de personnes dans les pays en voie de développement (2), le développement socio-économique et l'avènement de la tri- et puis de la quadrithérapie a considérablement réduit sa prévalence et sa morbidité dans nos contrées. Ainsi, il apparaît que, dans les pays développés, la prévalence des allergies a évolué en sens opposé à celle de la tuberculose. Ces évolutions contraires sont-elles subordonnées à des causes distinctes et indépendantes ou sont-elles enchaînées par un lien de causalité ? C'est ce que nous nous proposons d'examiner dans le présent article.

BASES IMMUNOLOGIQUES CONTRASTÉES DE LA TUBERCULOSE ET DES ALLERGIES

Au début des années 90 naissait le concept Th1/Th2 proposé par Mosmann et Coffman à partir d'un modèle murin (3). Selon ce concept,

les désordres immunologiques résulteraient d'une orientation particulière de la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T helper. Dans les maladies dites Th1, comme la tuberculose, les lymphocytes produisent en majorité des cytokines telles que l'interleukine-2 et l'interferon- γ , alors que dans les maladies Th2, comme les allergies, ces lymphocytes produisent principalement des cytokines telles que l'interleukine-4, l'interleukine-5 ou encore l'interleukine-13. Ces deux orientations sont mutuellement exclusives dans la mesure où les cytokines de type Th1 répriment l'orientation Th2 des clones lymphocytaires indifférenciés et vice versa (4).

LES RAISONS SUPPOSÉES DE LA CROISSANCE DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

Devenues un "mal" des sociétés développées, les allergies suscitent la curiosité de la communauté scientifique. Ainsi, nombreux ont été les travaux visant à déterminer les raisons de l'orientation du système immunologique vers la voie Th2. De multiples hypothèses ont été mises en avant parmi lesquelles on peut citer un accroissement de la pollution particulaire (PM 10) ou gazeuse (ozone), des modifications diététiques ou, encore, des modifications des conditions d'habitation. Aucune des ces hypothèses n'a cependant résisté à une analyse approfondie. Ces facteurs apparaissent aujourd'hui comme des éléments

(1) Professeur de Clinique, Chef de Clinique associé, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège.

amplificateurs de l'expression clinique des manifestations allergiques plutôt que comme les éléments fondateurs du statut allergique. Il semble que le facteur essentiel de l'augmentation des allergies réside, en fait, dans la réduction du nombre d'infections contractées dans les premières années de la vie (5). Cette diminution de la fréquence et de la sévérité des épisodes infectieux de la petite enfance est évidemment liée à l'accroissement de l'hygiène de vie, l'application de campagnes de vaccination et l'utilisation prompte des antibiotiques.

EVIDENCES ÉPIDÉMIOLOGIQUES OPPOSANT TUBERCULOSE ET ALLERGIES

Les évolutions contrastées de la prévalence de la tuberculose et des allergies incitèrent Shirakawa et coll. à évaluer la relation entre la réaction tuberculinique cutanée et les marqueurs cliniques et biologiques d'allergies chez plus de 800 enfants japonais âgés de 6 et 12 ans. Leur constatation fut qu'il y avait une relation inverse entre l'intensité de la réaction tuberculinique, d'une part, et la fréquence et la sévérité des manifestations cliniques atopiques, d'autre part. De plus, le diamètre de la papule induite par la tuberculine était inversement proportionnel au taux d'IgE sérique (6). Cette observation princeps s'accorde avec la relation inverse qui existe entre la notification des cas de tuberculose, procédure obligatoire, et la prévalence de l'asthme et de la rhinoconjonctivite allergique dans les pays occidentaux (7). L'interprétation de l'étude de Shirakawa et coll. pourrait cependant signifier que l'atopie peut précéder et inhiber la réaction tuberculinique.

Une récente étude longitudinale finlandaise montre que les personnes de sexe féminin ayant souffert d'une tuberculose active avant l'âge de 20 ans ont un risque réduit de développer un asthme ou des manifestations allergiques plus tard dans la vie. A l'inverse, chez les personnes de sexe masculins, dont on sait que l'asthme débute généralement dans l'enfance ou l'adolescence, l'incidence de l'asthme est plus grande chez les sujets qui présenteront une tuberculose active avant 20 ans (8). Cette observation pourrait suggérer que les individus ayant un système immunitaire orienté Th2 pourraient être plus susceptibles à l'infection par le bacille de Koch, peut-être parce que incapables d'assurer une défense efficace de nature Th1.

L'INFLUENCE DE LA VACCINATION AVEC LE BCG (BACILLE DE CALMETTE ET GUÉRIN) SUR LA PRÉVALENCE DES MANIFESTATIONS ALLERGIQUES

Plusieurs auteurs ont publié des données confrontant la vaccination avec le BCG et la prévalence de manifestations allergiques. L'impact d'une vaccination avec le BCG sur l'émergence de manifestations atopiques au cours de la vie semble varier en fonction du moment de la vaccination. Le plus tôt l'enfant est vacciné, le moins de chance il a de devenir allergique. En effet, les vaccinations réalisées au cours de la première semaine de vie sont celles qui réduisent le plus le risque de développer une allergie subséquente (9). Cet effet est surtout marqué chez les enfants dont les parents ont une histoire de rhinite ou d'eczéma (10). Par contre, la vaccination avec le BCG à l'âge de 14 ans n'a, semble-t-il, aucun effet sur la fréquence de l'atopie à l'âge adulte. De plus, contrairement à l'étude de Shirakawa et coll. (6), on n'observe plus de relation inverse entre l'intensité de la réaction tuberculinique cutanée et le taux des IgE sériques (11). L'ensemble de ces données repose cependant sur des analyses rétrospectives qui ont été menées dans des régions habitées par des ethnies fort différentes et aux développements socio-économiques inégaux. Elles doivent maintenant être contrôlées dans des études prospectives qui prendront en compte les variables décrites ci-dessus.

ETUDES D'INTERVENTION À L'AIDE DE COMPOSANTS MYCOBACTÉRIENS VISANT À RÉDUIRE LA PRÉVALENCE OU À MODULER L'EXPRESSION CLINIQUE DES ALLERGIES

La plupart des informations recueillies dans la littérature repose ici sur des données expérimentales obtenues dans des modèles animaux. Ainsi dans un modèle d'asthme allergique chez la souris, la vaccination avec le BCG avant le processus de sensibilisation réduit la production d'IgE spécifiques après expositions répétées à l'allergène. Elle empêche aussi le développement d'une hyperéosinophilie des voies aériennes et l'hyperréactivité bronchique consécutive à l'inhalation d'ovalbumine (12). Par ailleurs, il apparaît que certains composants du DNA bactérien, à savoir les motifs CpG*, et le lipopolysaccharide bactérien sont capables de réprimer l'inflammation Th2 et

* Cytosine Phosphate Guanosine

l'hyperréactivité bronchique dans le même modèle murin d'asthme (13, 14). L'application nasale d'une protéine purifiée de *Mycobacterium tuberculosis* (PPD-Purified Protein Derivative) s'est révélée capable d'empêcher le processus de sensibilisation à l'allergène dans un modèle murin de rhinite allergique. Cependant, si l'application de la protéine survient après le processus de sensibilisation, elle est incapable de s'opposer à l'exacerbation symptomatique engendrée par l'exposition à l'allergène (15).

Tout récemment, Zuami-Amorin et coll ont démontré dans un modèle murin que l'injection sous-cutanée d'extraits de *Mycobacterium vaccae* tués prévenait la sensibilisation et la réaction allergique éosinophilique par l'intermédiaire de lymphocytes T régulateurs (regulatory T cells CD4CD-45RB10) libérant de l'interleukine-10 et du TGF β (16). Certaines études prospectives ont été conduites chez l'homme avec des succès toutefois mitigés jusqu'à présent. Ainsi, l'administration intradermique unique de *Mycobacterium vaccae* tués par la chaleur à des asthmatiques atopiques modérés à sévères ne modifie en rien les paramètres cliniques et fonctionnels respiratoires des patients suivis pendant 3 mois, pas plus qu'elle ne modifie le taux d'IgE, ni celui des éosinophiles circulants (17). Par contre, d'autres auteurs ont trouvé que des extraits comparables et administrés de la même façon pouvaient atténuer légèrement la phase bronchospastique tardive et réduire la production d'interleukine-5 par les lymphocytes après exposition à l'allergène chez des asthmatiques atopiques légers (18). Les résultats les plus encourageants viennent cependant du domaine dermatologique. Ainsi, une étude prospective contrôlée en double aveugle menée chez 41 enfants de 5 à 18 ans souffrant d'eczéma atopique sévère a montré une très nette efficacité d'une seule injection intradermique d'une suspension de *Mycobacterium vaccae* tués. Trois mois après l'injection, le groupe traité par l'extrait de mycobactéries avait une réduction significative de la surface des zones cutanées malades de même qu'une réduction du degré de sévérité des zones atteintes (19).

CONCLUSION

Il semble donc que la réaction immunologique qu'un individu développe après contact avec les mycobactéries puisse inhiber la sensibilisation médiée par les IgE à l'égard d'aéroallergènes et, dans une moindre mesure,

l'expression clinique des allergies chez les sujets déjà sensibilisés. La détermination des composants moléculaires responsables de cet effet reste à préciser. Les mycobactéries ne sont cependant certainement pas les seuls agents bactériens dotés de ces propriétés puisque les bactéries productrices d'endotoxines et celles dont le DNA est pourvu des séquences particulières (motifs CpG) semblent également capables de détourner le système immunitaire de la voie Th2. Ces observations ouvrent d'intéressantes perspectives thérapeutiques dans le domaine de l'allergie. Quelle douce ironie cela serait si l'asthme devait être traité par des extraits de bacille tuberculeux !

RÉFÉRENCES

1. Crane J, Wickens K, Beasley R, Fitzharris P.— Asthma and allergy: a worldwide problem of meanings and management? *Allergy*, 2002, **57**, 663-672.
2. Styblo K.— Overview and epidemiologic assessment of the current global tuberculosis situation with an emphasis on control in developing countries. *Rev Infect Dis*, 1989, **11** Suppl 2, S339-S346.
3. Mosmann TR, Coffman RL.— TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol*, 1989, **7**, 145-173.
4. Kay AB.— Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 30-37.
5. Bach JF.— The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 911-920.
6. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM.— The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science*, 1997, **275**, 77-79.
7. Von Mutius E, Pearce N, Beasley R, et al.— International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax*, 2000, **55**, 449-453.
8. von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T.— *Mycobacterium tuberculosis* infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, **104**, 1211-1214.
9. Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB, et al.— Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy*, 2000, **30**, 644-650.
10. Marks GB, Ng K, Zhou J, et al.— The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: An historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2003, **111**, 541-549.
11. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, et al.— Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults. *Thorax*, 2000, **55**, 454-458.

12. Herz U, Gerhold K, Gruber C, et al.— BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. *J Allergy Clin Immunol*, 1998, **102**, 867-874.
13. Kline JN, Krieg AM, Waldschmidt TJ, et al.— CpG oligodeoxynucleotides do not require TH1 cytokines to prevent eosinophilic airway inflammation in a murine model of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999, **104**, 1258-1264.
14. Tulic MK, Wale JL, Holt PG, Sly PD.— Modification of the inflammatory response to allergen challenge after exposure to bacterial lipopolysaccharide. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, **22**, 604-612.
15. Hattori H, Okano M, Yamamoto T, et al.— Intranasal application of purified protein derivative suppresses the initiation but not the exacerbation of allergic rhinitis in mice. *Clin Exp Allergy*, 2002, **32**, 951-959.
16. Zuany-Amorim C, Sawicka E, Manlius C, et al.— Suppression of airway eosinophilia by killed Mycobacterium vaccae-induced allergen-specific regulatory T-cells. *Nat Med*, 2002, **8**, 625-629.
17. Shirtcliffe PM, Easthope SE, Cheng S, et al.— The effect of delipidated deglycolipidated (DDMV) and heat-killed Mycobacterium vaccae in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, **163**, 1410-1414.
18. Camporota L, Corkhill A, Long H, et al.— The effects of Mycobacterium vaccae on allergen-induced airway responses in atopic asthma. *Eur Respir J*, 2003, **21**, 287-293.
19. Arkwright PD, David TJ.— Intradermal administration of a killed Mycobacterium vaccae suspension (SRL 172) is associated with improvement in atopic dermatitis in children with moderate-to-severe disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, **107**, 531-534.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.