

## Physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante

Bertrand Evrard<sup>1,2,\*</sup>

**1** CHU Clermont-Ferrand, service d'immunologie, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France.

**2** Université Clermont Auvergne, UFR médecine, UMRI019 UNH, Ecrein, laboratoire d'immunologie, 63000 Clermont-Ferrand, France.

\*Auteur correspondant : bevrard@chu-clermontferrand.fr (B. Evrard).

### RÉSUMÉ

L'allergie IgE-dépendante, en pleine expansion au niveau mondial, devient un vrai problème de société. En 2050, certaines projections considèrent que 50 % des enfants en seront atteints. Il s'agit d'un exemple typique de maladie multifactorielle dans laquelle un terrain génétique prédisposant, l'atopie, rencontre des modifications multiples de notre environnement liées au mode de vie occidental. Cela induit un déséquilibre du microbiote intestinal, puis du compartiment des lymphocytes T régulateurs et *in fine* un excès de lymphocytes Th2. Il en résultera la formation de plasmocytes sécrétant des IgE spécifiques de l'allergène, puis la sensibilisation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Dans un second temps, les polynucléaires éosinophiles seront recrutés à leur tour.

### Peanut-Free Classroom



Please do not bring any peanuts or products containing peanuts into classroom

Thank you for helping to keep our children safe

#### MOTS CLÉS

- allergie
- basophile
- hypersensibilité de type I
- immunoglobuline E
- mastocyte

#### KEYWORDS

- allergy
- basophil
- immunoglobulin E
- mast cell
- type I hypersensitivity

#### ABSTRACT

##### Physiopathology of IgE-dependent allergy

IgE-dependent allergy, which is expanding rapidly worldwide, is becoming a real social problem. In 2050, some projections consider that 50 % of children will be affected. This is a typical example of multifactorial disease in which a predisposing genetic background, atopy, encounters multiple changes in our environment related to Western lifestyle. This induces an imbalance of the intestinal microbiota and then the compartment of regulatory T cells and ultimately an excess of Th2 lymphocytes. This will result in the formation of allergen-specific IgE-secreting plasma cells, followed by sensitization of mast cells and basophilic polynuclear cells. In a second time, the eosinophilic polynuclear will be recruited in their turn.

© 2020 – Elsevier Masson SAS  
Tous droits réservés.



### ► L'allergie IgE-dépendante, un exemple d'hypersensibilité

Les immunopathologies sont des maladies liées à des dysfonctionnements du système immunitaire. Il s'agit de situations mettant en jeu les mécanismes et les effecteurs normaux de la réponse immunitaire mais de façon inappropriée et inadaptée, car survenant lors de la reconnaissance d'antigènes normalement non pathogènes chez le sujet sain. La réponse immunitaire apparaît donc ici plus « pathogène » en elle-même que sa cause. Dans certains cas, le système immunitaire déclenchera ainsi une réponse inflammatoire contre un antigène du soi, il s'agira alors de maladies auto-immunes. Dans d'autres cas, ce seront des antigènes inoffensifs de l'environnement qui seront reconnus. Cela s'inscrit alors dans le cadre des hypersensibilités, groupe comprenant notamment les allergies.

En 2001, l'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) a proposé, dans un souci d'harmonisation des pratiques, des définitions et une classification précises des hypersensibilités [1]. Par « hypersensibilité », on entend ainsi la survenue de symptômes ou de signes objectivement reproductibles, initiés par l'exposition à un stimulus défini, à une dose tolérée par les sujets normaux.

Les hypersensibilités se divisent en deux grandes branches en fonction du mécanisme sous-jacent. Lorsque le mécanisme est non immunologique (au sens adaptatif du terme), l'hypersensibilité est qualifiée de non allergique. Les mécanismes sont alors assez variés (pharmacologique, toxique...) et mettent en jeu fréquemment des cellules de l'immunité innée, comme des mastocytes (*via* des récepteurs membranaires dont l'importance a été décrite récemment, par exemple MRGPRX2) [2]. À l'inverse, lorsque le mécanisme est de nature immunologique, on parlera d'allergie (ou d'hypersensibilité allergique). Historiquement, le terme « allergie » (du grec *allos* qui signifie « autre » et *ergon* qui signifie « réaction ») a été introduit par un pédiatre viennois, Clemens von Pirquet, en 1906 pour désigner les signes et les symptômes de réactivité développés par certaines personnes exposées à diverses substances, initialement au sérum de cheval ou au vaccin de la variole.

Les allergies peuvent elles-mêmes se diviser en deux grandes catégories en fonction du mécanisme immunologique sous-jacent, médié ou non par les immunoglobulines E (IgE).

L'hypersensibilité allergique non IgE-dépendante peut ensuite être sous-divisée en plusieurs catégories, dont

les plus fréquentes seront celles médiées par les lymphocytes T (Ly T) ou par les immunoglobulines G (IgG). Les formes associées aux Ly T correspondent, dans l'ancienne classification de Gell et Coombs, à l'hypersensibilité de type IV, dite retardée [3]. Elles sont caractérisées par la reconnaissance spécifique de l'allergène par des Ly T CD4 de type Th1 interagissant avec des macrophages puis les suractivant. Cliniquement, ces pathologies induisent le plus souvent des lésions à type d'eczéma de contact, dont l'allergie au nickel des bijoux « fantaisie » est un exemple typique. Les formes médiées par les IgG regroupent les anciennes hypersensibilités de types II et III, respectivement à l'origine de réactions cytotoxiques dépendantes des anticorps (par exemple dans les accidents transfusionnels par incompatibilité ABO) ou médiées par des complexes immuns (par exemple au cours des alvéolites allergiques extrinsèques de la maladie du poumon de fermier).

L'hypersensibilité allergique IgE-dépendante est généralement dénommée allergie IgE-dépendante ou, plus anciennement, hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate (car les symptômes surviennent théoriquement en moins d'une heure, et en pratique en environ quinze minutes). L'allergie Ig-E dépendante survient le plus souvent sur un terrain prédisposant, l'atopie, et regroupe les formes d'allergie cliniquement les plus courantes telles que la rhinite allergique, l'asthme allergique, l'allergie alimentaire ou encore l'anaphylaxie. Néanmoins, il existe des formes non liées à ce terrain, dites non atopiques. Elles concernent principalement les allergies aux médicaments ou aux venins d'hyménoptères.

L'allergie est une réaction inadaptée et excessive, survenant chez un individu sensibilisé, face à un antigène de l'environnement normalement non pathogène

### ► L'allergie, une maladie complexe : génétique, environnement et microbiote

L'atopie ou terrain atopique est officiellement définie comme étant « une prédisposition génétique personnelle et/ou familiale, apparaissant généralement pendant l'enfance ou l'adolescence, à se sensibiliser et à produire des IgE en excès après l'exposition ordinaire aux allergènes. En conséquence, ces personnes peuvent développer des symptômes typiques d'asthme, de rhinoconjonctivite ou d'eczéma » [1]. Ce terrain peut facilement être mis en évidence lors de l'interrogatoire du patient, par la recherche de ses antécédents personnels ou familiaux d'allergie. Ainsi, lorsque l'un des parents d'un individu est atopique, celui-ci a en moyenne 30 % de risque de l'être également (un peu plus si le parent atteint est la

mère, car l'atopie se transmet statistiquement plus par la composante maternelle). Si les deux parents de l'individu sont atopiques, celui-ci aura environ 50 % de risque de l'être également. Le risque de transmission d'un terrain atopique par les parents du premier degré est donc fort, néanmoins il n'est pas de 100 %. Cela illustre bien le fait que l'allergie est une maladie multifactorielle, c'est-à-dire qu'elle est en partie d'origine génétique, mais que ce terrain ne s'exprimera qu'en interactions avec des facteurs d'origine environnementale.

À propos de la composante génétique, il n'existe pas « un gène de l'allergie ». Au contraire, l'allergie est une maladie polygénique complexe avec potentiellement de nombreux polymorphismes impliqués [4-6]. Le développement des plateformes de génotypage a permis, ces dernières années, de mener de nombreuses études de type G-WAS (*Genome-Wide Association Studies*) permettant l'analyse simultanée de centaines de milliers de SNP (*Single Nucleotide Polymorphisms*) à travers le génome [7]. Cela a permis de mettre en évidence le lien entre plusieurs dizaines de polymorphismes et le sur-risque d'asthme ou d'allergie IgE-dépendante sous toutes ses formes. Sans surprise, une part importante de ces polymorphismes concerne des gènes dont les fonctions sont en lien avec les réponses immunitaires innées ou adaptatives. Ils peuvent par exemple être liés à des gènes des PRRs (*Pattern Recognition Receptors*), comme le TLR1, ou du CMH, comme HLA-DQ, ou encore de molécules pro-Th2 comme l'IL-13 [5]. Un autre exemple intéressant de polymorphisme concerne celui des mutations de type perte de fonction du gène de la filaggrine fortement associées à la dermatite atopique, l'asthme et l'allergie alimentaire [8]. Là encore, on peut y voir une certaine logique, car cette protéine intervient dans les jonctions serrées intercellulaires, notamment au niveau de l'épiderme entre les kératinocytes. Les mutations de ce gène peuvent donc jouer sur le degré de « porosité » de la peau et ainsi sur la plus ou moins grande pénétration des allergènes par voie transcutanée chez le petit enfant.

Concernant la composante environnementale de l'allergie, de nombreux éléments en attestent, par exemple la recrudescence des entrées pour crises d'asthme, statistiquement prouvée, dans les services d'urgence lors des pics de pollution atmosphérique. Par ailleurs, l'épidémiologie de l'allergie a fortement évolué depuis trois ou quatre décennies avec des augmentations très importantes et simultanées de la prévalence, de la sévérité des manifestations cliniques et du risque de persistance à l'âge adulte, à tel point que l'Organisation mondiale de la santé parle « d'épidémie mondiale

d'allergie » [9]. Une évolution si rapide dans le temps ne pouvant être imputée à des modifications génétiques de l'espèce, il est largement admis que ce sont les modifications récentes de notre environnement qui sous-tendent ce développement, probablement en modifiant l'expression du patrimoine génétique des individus prédisposés à travers des mécanismes épigénétiques [10,11]. Il est d'ailleurs très intéressant de constater qu'à l'échelle mondiale, la répartition de l'augmentation des allergies est très inégale entre les pays. Les principaux pays concernés sont les pays européens et les États-Unis, ainsi que, depuis moins longtemps, certains pays d'Asie, c'est-à-dire *in fine* les pays riches et industrialisés. Le développement de l'allergie semble donc lié au mode de vie occidental ou occidentalisé. Dès 1989, Strachan proposait une théorie devenue célèbre, la théorie de l'hygiène, qui pourrait expliquer ces changements épidémiologiques en lien avec notre mode de vie [12]. En effet, cette théorie propose, dans sa version modernisée, que des facteurs environnementaux multiples liés au mode de vie occidental, regroupés de plus en plus souvent sous le terme d'exposome – dont l'excès d'hygiène corporelle et des surfaces, la large utilisation des antibiotiques, le régime alimentaire occidental, la décontamination de l'eau de boisson, l'augmentation des naissances par césarienne... – induisent durant la petite enfance un moindre exposition aux micro-organismes telluriques non pathogènes ainsi qu'une modification de nos microbiotes, particulièrement du microbiote intestinal [13-15]. Or, ce dernier, via la reconnaissance des bactéries commensales de la lumière digestive par les cellules dendritiques CD103<sup>+</sup> de la muqueuse intestinale et par la sécrétion de métabolites (comme les acides gras à courte chaîne ou AGCC), est indispensable à l'éducation du système immunitaire et à l'équilibre des sous-populations lymphocytaires T CD4<sup>+</sup>. L'altération du microbiote intestinal, c'est-à-dire la dysbiose, consécutive aux modifications de notre environnement induirait ainsi un défaut de maturation des mécanismes d'immunorégulation, spécialement de la génération des lymphocytes T régulateurs (Tregs), médié au moins en partie par des phénomènes épigénétiques. Dans l'allergie, la dysbiose induit donc avant tout une mauvaise éducation du système immunitaire avec une rupture de tolérance, et seulement secondairement un déséquilibre de la balance Th1/Th2 dans le sens d'un excès de Th2 comme classiquement décrit (*cf.* Mécanismes immunologiques, page 26).

L'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante a été progressivement confirmée à travers des études corrélant la présence des facteurs environnementaux précédemment

L'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie de l'allergie IgE-dépendante a été progressivement confirmée

décrits et celle d'une dysbiose intestinale avec l'augmentation du risque de survenue de l'allergie. Le microbiote des enfants allergiques présente ainsi des anomalies de répartition entre les différentes espèces et une complexité bactérienne globalement plus faible que les enfants sains, mais il reste difficile d'établir une corrélation claire entre des taxons bactériens spécifiques et le développement de l'allergie [16]. À la naissance, le tube digestif du nouveau-né est stérile, puis rapidement les microbes de la mère et de l'environnement immédiat commencent à le coloniser. Le microbiote initial prédominant, maintenu durant toute la lactation, est composé de bifidobactéries. Par la suite, le sevrage et l'introduction d'une alimentation solide modifient profondément le microbiote du nouveau-né, chez qui s'installe alors progressivement un microbiote de type adulte, c'est-à-dire dominé par la présence de Firmicutes et de Bacteroidetes. Cette phase de transition vers une communauté bactérienne variée de type adulte est une étape critique dans l'apparition de la dysbiose puis de l'allergie, d'où le concept de fenêtre d'opportunité [17]. En effet, une partie importante du déterminisme de l'allergie semble se jouer à cette étape précoce de la vie, il s'agit sans doute du moment le plus favorable

pour tenter des approches interventionnelles ciblant le microbiote comme outil thérapeutique de l'allergie. Des études récentes ont apporté de nouvelles données confirmant le lien entre la composition du microbiote intestinal dans les premières années de vie, le développement des lymphocytes T régulateurs et celui de l'allergie. Les enfants à haut risque d'allergie présentent globalement une abondance relative plus faible de *Bifidobacterium*, *Akkermansia muciniphila* et *Faecalibacterium prausnitzii* (bactérie productrice de butyrate) et une abondance relative plus élevée de *Bacteroides*, d'*E. coli* et de champignons particuliers, combinée à une maturation plus tardive des T régulateurs [18-20]. Il est également intéressant d'ajouter que l'hypothèse de l'hygiène est actuellement partiellement remise en cause par une nouvelle hypothèse, celle de l'exposition duale aux allergènes, qui suggère que la sensibilisation aux aliments se produirait tôt dans la vie, via l'exposition par voie cutanée à de faibles doses d'allergènes, alors que la consommation précoce de protéines alimentaires induirait plutôt une tolérance orale (figure 1). Néanmoins, de plus en plus d'auteurs considèrent que ces deux théories ne sont pas contradictoires, mais au contraire complémentaires, introduisant

**Figure 1. Intégration des différents types d'hypothèses pouvant expliquer le développement de l'allergie.**



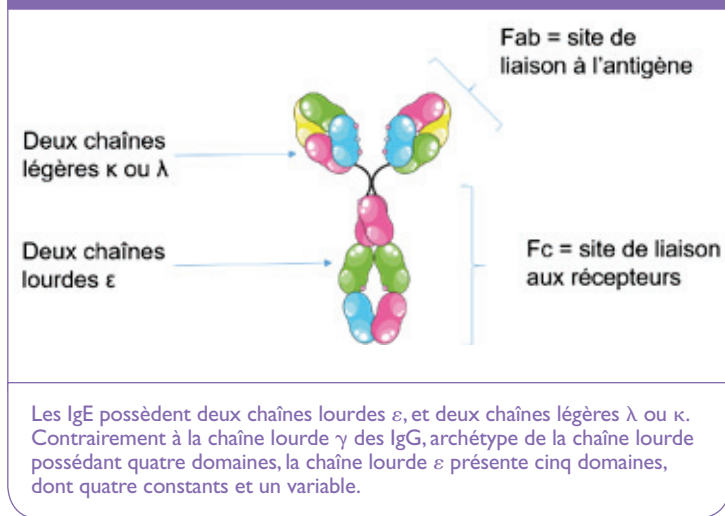
© B. Eyraud

Les hypothèses de l'hygiène, de l'exposition duale aux allergènes et de la vitamine D n'apparaissent pas contradictoires mais plutôt complémentaires. Un niveau suffisant de vitamine D, des microbiotes diversifiés et l'exposition aux allergènes par voie orale favorise le développement d'une tolérance immunitaire. À l'inverse, une déficience en vitamine D, une réduction de la diversité des microbiotes et une exposition aux allergènes par voie cutanée favorisent l'apparition d'une sensibilisation allergénique. GI tract = tractus gastro-intestinal, T-reg = lymphocyte T régulateur.

D'après [21].



Figure 2. Structure d'une immunoglobuline E.



© B. Ervard

## L'anticorps = l'immunoglobuline E

Les principales caractéristiques de l'anticorps mis en jeu, c'est-à-dire l'IgE, seront utiles à appréhender pour comprendre les différentes phases des mécanismes immunologiques décrites par la suite (figure 2). Les IgE ont une concentration sérique très faible, de 50 à 100  $\mu\text{g/L}$  environ (100 000 fois moins que les IgG), notamment du fait d'une demi-vie sérique courte, de l'ordre de deux à trois jours. Cela traduit leur principale propriété baptisée « cytophilie » (= qui aime les cellules), qui correspond au fait que les IgE ne restent pas longtemps sous forme libre dans le sang, mais se fixent rapidement à la surface de cellules par l'intermédiaire de récepteurs, essentiellement le  $\text{RFc}\epsilon\text{I}$  (récepteur au fragment constant de IgE de forte affinité). Ce récepteur est principalement présent sur les mastocytes tissulaires

par exemple la notion d'une altération du microbiote cutané durant la petite enfance, en lien avec notre mode de vie, favorisant l'exposition précoce aux allergènes par cette voie... [21].

## ► L'allergie IgE-dépendante : une réaction antigène-anticorps

Les mécanismes immunitaires sous-jacents impliqués dans l'allergie sont les mêmes que ceux de la réponse immunitaire physiologique. On peut donc dire que la réaction antigène-anticorps est à la base de sa physiopathologie.

(très présents dans les muqueuses digestives et respiratoires, ainsi que dans la peau) et sur les polynucléaires basophiles (PNB) circulants [22]. Cela signifie que la majorité des IgE se trouvent fixées, via leur Fc, à la surface de ces cellules. Enfin, l'interleukine 4 (IL-4) est une cytokine essentielle à la génération des IgE, car elle est à l'origine du switch et de la commutation de classe dans les lymphocytes B induisant leur différenciation en plasmocytes sécréteurs d'IgE.

## L'antigène = l'allergène

Les antigènes responsables des maladies allergiques sont appelés allergènes. Ils sont issus de l'environnement et ne sont normalement pas pathogènes chez le sujet sain. Ils possèdent un certain nombre de caractéristiques (tableau 1).

Tableau 1. Principales caractéristiques des allergènes.

<b>Nature biochimique</b>	Les allergènes sont le plus souvent des glycoprotéines et plus précisément des <b>peptides ou des glycopeptides</b> . Les lipides ou les sucres seuls sont beaucoup plus rarement allergéniques bien qu'il existe quelques contre-exemples (comme les $\alpha$ -gal au cours de l'allergie à la viande)
<b>Site reconnu par les IgE</b>	Une portion limitée de l'allergène appelée le déterminant <b>antigénique ou épitope</b>
<b>Notion de valence</b>	Pour déclencher une réaction allergique, l'allergène doit être <b>multivalent</b> , c'est-à-dire qu'il doit posséder de multiples épitopes (répétitifs ou non) pour pouvoir être reconnu au minimum par deux IgE spécifiques fixées à la surface d'un mastocyte ou d'un PNB via le $\text{RFc}\epsilon\text{I}$ , créant un phénomène de pontage
<b>Cas particulier</b>	<b>Les haptènes</b> , c'est-à-dire des molécules de trop petite taille (5 à 150 kda) pour être antigéniques par elles-mêmes, ce qui implique qu'elles doivent être couplées à un <b>protéine porteuse</b> , généralement du soi, pour déclencher une réaction. Les médicaments sont souvent des petites molécules d'origine chimique et représentent ainsi une part significative des haptènes connus

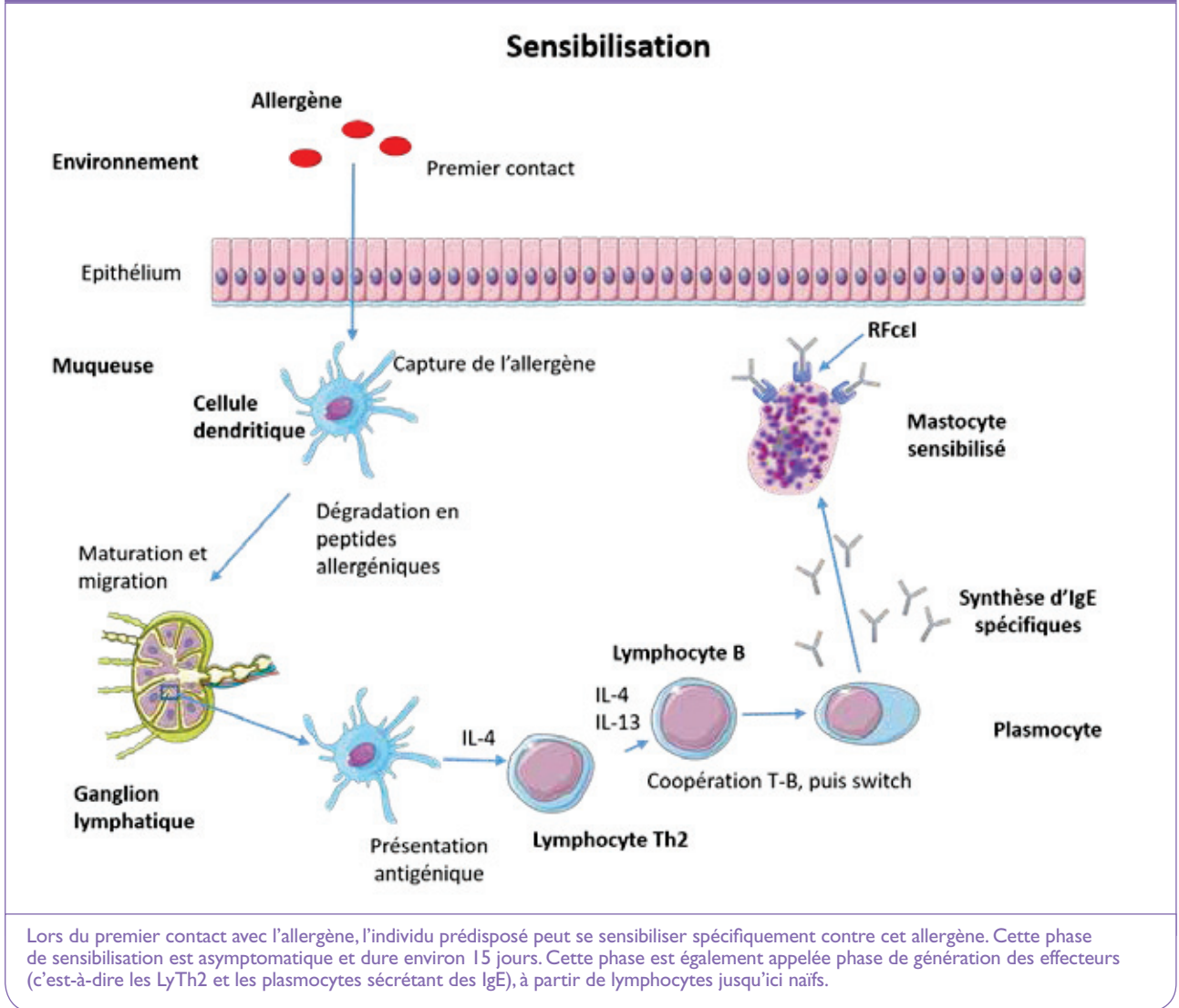
Tableau 2. Grandes familles d'allergènes d'intérêt clinique.

Type d'allergènes	Voie de pénétration	Muqueuse impliquée	Exemples typiques
<b>Allergènes aériens</b> = respiratoires = pneumallergènes = aéroallergènes	Inhalation	Muqueuse bronchique (et/ou dans les muqueuses ORL et oculaire)	Les plus fréquents sont les <b>pollens</b> , en particulier de <b>graminées</b> (en mai-juin-juillet), d' <b>arbre</b> , notamment du bouleau (classiquement en avril) et d' <b>herbacées</b> (armoise et ambroisie, responsables pathologies d'arrière-saison, fin août-septembre), puis les <b>acariens de la poussière domestique</b> ( <i>Dermatophagoïdes pteronyssinus</i> et <i>farinae</i> ), les <b>phanères des animaux</b> (en particulier du chat, mais aussi du chien, du cheval...) ou encore les moisissures ( <i>Aspergillus</i> , <i>Alternaria alternata</i> , <i>Cladosporium</i> et <i>Penicillium</i> que l'on retrouve également dans la poussière)
<b>Allergènes alimentaires</b> = trophallergènes	Ingestion	Muqueuse digestive	Avant l'âge de 2 ans, l'allergie alimentaire la plus fréquente est l' <b>ALPV</b> (allergie aux protéines du lait de vache) et l'allergie à l' <b>œuf de poule</b> vient en deuxième position. Au-delà de cet âge, c'est l' <b>allergie à l'arachide</b> qui devient la plus fréquente, puis la noisette, les différents types de noix, la moutarde, le poisson ou le blé
<b>Allergènes injectés</b>	Voie transcutanée	Peau, puis diffusion systémique	Les <b>venins des hyménoptères</b> en France correspondent essentiellement aux venins de <b>guêpe</b> (commune ou poliste) et d' <b>abeille</b> , dans une moindre mesure au venin de frelon
<b>Allergènes médicamenteux</b>	Variable: injection, ingestion...	Variable	De nombreux médicaments peuvent être responsables de réactions allergiques IgE-dépendantes. Par exemple les <b>produits anesthésiants de type curares</b> (possédant un noyau ammonium quaternaire), comme la célocurine, peuvent induire des chocs anaphylactiques per-anesthésiques, potentiellement mortels. L' <b>allergie aux β-lactamines (pénicillines)</b> bien que très largement surdiagnostiquée, ou celle aux fluoroquinolones sont également à risque de choc anaphylactique
<b>Allergènes professionnels</b>	Variable: contact cutané ou avec muqueuse lors d'une opération...	Variable	Là encore, de nombreux allergènes présents dans le milieu professionnel peuvent être responsables de pathologies allergiques. Le <b>latex</b> , produit par l'arbre à caoutchouc ( <i>Hevea brasiliensis</i> ) est celui qui pose le plus de souci en pratique (par exemple en milieu hospitalier, nécessité de port de gants, de postes aménagés...)

Les allergènes sont classés par groupes/familles selon leur voie de pénétration dans l'organisme : il existe ainsi des allergènes aériens, alimentaires ou injectés (**tableau 2**). En effet, en fonction de la muqueuse au sein de laquelle ils pénétreront, les signes cliniques locaux ne seront pas les mêmes. Il y aura par exemple des formes d'allergie respiratoires si les allergènes pénètrent par inhalation dans les poumons ou des formes alimentaires si les allergènes sont ingérés... Cette logique a tout de même des limites. Si la réaction est plus intense, de type systémique, la symptomatologie se recouvrera alors largement entre les différents types d'allergènes (par

exemple, signes cutanés, atteinte cardio-vasculaire...). De plus, une fois l'allergie établie, les symptômes induits par la source allergénique correspondante peuvent apparaître pour des voies de pénétration différentes. C'est l'exemple typique de l'anaphylaxie à l'arachide par inhalation, par exemple à l'ouverture d'un paquet de gâteaux apéritifs à la cacahuète. Il existe également d'autres familles qui correspondent à la nature même des allergènes, comme les allergènes médicamenteux, ou à la présence des allergènes seulement dans un environnement particulier, par exemple les allergènes professionnels (**tableau 2**).

Figure 3. Mécanismes immunologiques de la phase de sensibilisation de l'allergie IgE-dépendante.



## Mécanismes immunologiques

L'allergie IgE-dépendante se décompose d'un point de vue mécanistique comme toute réaction immunitaire en deux grandes phases :

### La phase de sensibilisation

La première étape de ce processus est la pénétration de l'allergène, issu de l'environnement, à l'intérieur de l'organisme par différentes voies allergisantes : inhalation, ingestion, voie oculaire ou cutanée. Il arrive ainsi au contact d'une muqueuse ou de la peau, c'est-à-dire des interfaces entre l'organisme et l'environnement (figure 3).

Pendant longtemps, il a été considéré que l'entrée des allergènes dans l'organisme était passive. Cette notion est actuellement remise en cause, au moins en partie, car le rôle actif de certains allergènes a été démontré [23]. Par exemple, Der p 1, allergène moléculaire de la famille 1 de *Dermatophagoides pteronyssinus*, principal acarien de la poussière domestique, est une enzyme de type cystéine protéase capable de cliver les jonctions serrées entre les cellules de l'épithélium bronchique, facilitant ainsi sa propre entrée (et celles des autres allergènes associés) dans la muqueuse.

Une fois l'allergène dans la muqueuse, il se retrouve au contact des nombreuses cellules immunitaires disposées juste sous l'épithélium (figure 3). Un type cellulaire en particulier jouera un rôle de sentinelle du système immunitaire, la cellule dendritique [9]. En effet, sous une forme immature, ces cellules stationnent dans les



tissus périphériques et surveillent l'environnement à la recherche d'un danger notamment *via* des récepteurs de l'immunité innée comme les PRRs, dont la famille la plus connue, celle des TLRs ou *Toll-Like Receptors*. Il s'agit de récepteurs de l'immunité innée permettant de reconnaître de nombreuses molécules du micro-environnement (telles que les PAMPs ou *Pathogen-Associated Molecular Patterns*) et ainsi de moduler la nature de la réponse immunitaire adaptative, par exemple en fonction des signaux reçus à partir du microbiote [24,25]. Cette cellule possède également de grandes capacités d'internalisation des antigènes, par toutes les modalités possibles (phagocytose, pinocytose, endocytose par récepteurs). La cellule dendritique immature est donc capable d'internaliser les allergènes qui se retrouvent ainsi dans des endosomes (précoces puis tardifs). Une fois dans la cellule, ces allergènes subissent un phénomène dénommé l'apprêtement, c'est-à-dire qu'ils sont découpés en petits peptides puis associés aux molécules du CMH de classe 2 (voie d'apprêtement des antigènes exogènes). Le complexe CMH-peptide allergénique est ensuite exprimé à la surface de la cellule dendritique [26].

La cellule dendritique, activée à la fois par le contact avec l'allergène et par les signaux de danger reçus en même temps par ses PRRs, connaît elle-même un processus de maturation au cours duquel elle subit des modifications morphologiques et acquiert toutes les caractéristiques nécessaires à la présentation antigénique. Simultanément à ce processus de maturation, les cellules dendritiques quittent les tissus périphériques et migrent, *via* la lymphe, dans le paracortex (ou zone T) des ganglions lymphatiques de drainage où elles iront à la rencontre de l'acteur suivant, le lymphocyte T de type CD4 [27]. Dans le paracortex, la cellule dendritique mature présente les peptides allergéniques associés aux molécules du CMH-II au lymphocyte T CD4 naïf (**figure 3**). L'interaction du complexe CMH-peptide a lieu avec le TCR (récepteur de la cellule T) du lymphocyte et génère le signal 1 (ou signal TCR). Cette interaction est spécifique, c'est-à-dire que ne s'activeront que les lymphocytes T possédant un TCR capable de reconnaître précisément les peptides de l'allergène initial. Pour activer correctement un lymphocyte naïf, la cellule dendritique devra être capable de donner également un signal 2 ou signal de costimulation, *via* les molécules CD80 et CD86. Enfin, la cellule dendritique libérera également un signal 3 ou signal cytokinique qui orientera la différenciation du lymphocyte CD4 en différentes sous-populations de lymphocytes T effecteurs (Th1, Th2 ou Th17) ou régulateurs (Tregs). C'est la notion de

Pendant longtemps, il a été considéré que l'entrée des allergènes dans l'organisme était passive. Cette notion est actuellement remise en cause.

polarisation de la réponse lymphocytaire [28]. Dans le cas de l'allergie IgE-dépendante, la cytokine importante est l'IL-4, car sa sécrétion oriente la différenciation des lymphocytes T CD4 en lymphocytes Th2 [26]. Il existe cependant une controverse quant à l'origine de l'IL4 induisant la différenciation des lymphocytes T naïfs en lymphocytes Th2. De nombreux types cellulaires – les cellules dendritiques, les PN Basophiles, les mastocytes, les PN éosinophiles, les NKT (*Natural Killer T cells*)... – pourraient être impliqués à des degrés divers, en fonction de la nature de l'antigène (haptène *versus* antigène protéique) et de l'organe impliqué (peau *versus* muqueuses, digestive ou pulmonaire) [29-31].

Chez les sujets atopiques, il est reconnu depuis longtemps que la prédisposition à produire des IgE en excès provient initialement d'un déséquilibre de la balance Th1/Th2 dans le sens d'un excès de Th2. Néanmoins, il a été démontré ces dernières années que ce profil de réponse vient en fait, encore en amont, d'une anomalie du compartiment des lymphocytes T régulateurs ou Tregs (cette prédisposition génétique étant majorée par les anomalies du microbiote intestinal liées à notre mode de vie). Ces lymphocytes Tregs moins efficaces seraient encore capables d'inhiber les réponses Th1, mais pas les Th2, induisant secondairement le déséquilibre Th1/Th2. On dit donc de l'allergie qu'il s'agit d'une maladie à profil Th2, mais le problème initial est en fait un problème de rupture de tolérance par défaut de fonctionnement des Tregs [32].

Parallèlement à ce que nous venons de décrire entre la cellule dendritique et le lymphocyte T, l'allergène gagne les ganglions lymphatiques par une autre voie, directe, *via* la lymphe jusqu'aux macrophages du sinus sous-capsulaire. Ces derniers présentent ensuite l'antigène au lymphocyte B sans l'avoir internalisé. Le lymphocyte B reconnaît à son tour l'antigène de manière spécifique, *via* son BCR (récepteur de la cellule B). Une coopération est ensuite nécessaire entre le lymphocyte B et le lymphocyte T CD4 Th2, tous deux spécifiques du même allergène, afin que ce dernier donne les deux signaux nécessaires au *switch* du lymphocyte B. Un signal est membranaire et correspond à l'interaction CD40 Ligand du LyT/CD40 du LyB, l'autre est soluble et correspond à la sécrétion par le LyTh2 d'IL-4 (dont le récepteur est présent sur le LyB). Sous l'influence de ces deux signaux, le LyB subit une commutation de classe vers la synthèse d'IgE et se différencie ainsi en un plasmocyte sécrétant des IgE. Ces IgE seront spécifiques de l'allergène initial puisque toutes les étapes que nous venons de décrire l'étaient également.

Comme expliqué précédemment, ces IgE sont cytophiles, c'est-à-dire qu'elles ne restent pas longtemps



sous forme libre dans le sérum. Elles vont rapidement se fixer *via* leur Fc au RFc $\epsilon$ I des PNB circulants et des mastocytes tissulaires [22]. Ces cellules sont alors sensibilisées, c'est-à-dire recouvertes d'une couronne dense d'IgE spécifiques de l'allergène (de l'ordre de 500 000 RFc $\epsilon$ I par cellule...). C'est la fin de la phase de sensibilisation (**figure 3**). Ce récepteur étant de forte affinité, une fois les IgE fixées dessus, leurs domaines Fab (fragment de liaison à l'antigène) pointant vers l'extérieur, ce sera pour une longue durée, de plusieurs mois à plusieurs années, expliquant que les sujets, une fois sensibilisés, le sont sur le long terme.

On peut également souligner que les conditions réelles aboutissant à la sensibilisation d'un individu ne sont sans doute pas aussi simples que présentées ici, car la phrase « lors du premier contact avec l'allergène » est souvent inexacte en réalité, par exemple, les personnes adultes qui deviennent allergiques à un pollen alors qu'elles étaient en contact avec depuis leur enfance. L'explication de tels phénomènes n'est pas facile à apporter, une des explications résiderait dans le contexte de la rencontre entre l'allergène et l'individu (par exemple des conditions plus ou moins inflammatoires), qui pourrait être modifié par des altérations de l'environnement (plus de pollution, moins de poussière...), tout cela conduisant à modifier la nature des signaux de dangers reçus par les cellules immunitaires *via* leurs PRRs au moment où elles détectent et capturent l'allergène, modulant au final la nature de la réponse immunitaire induite...

## La phase de déclenchement

Lors d'un éventuel retour de l'allergène, à partir du deuxième contact et des contacts ultérieurs, une nouvelle phase de la maladie appelée phase de déclenchement ou phase de réexposition se mettra en place et sera responsable de la survenue des symptômes.

Cette phase se subdivise elle-même en deux sous-parties : les phases immédiate et tardive.

### Partie immédiate

Lorsqu'un individu sensibilisé est réexposé à un allergène, les premiers événements mis en jeu constitueront la phase immédiate (**figure 4**), qui donnait son nom à la maladie dans l'ancienne classification de Gell et Coombs. En effet, les symptômes surviennent rapidement, généralement en moins d'une heure, souvent en quelques minutes après le contact (environ 15 à 30). D'un point de vue physiopathologique, lorsque l'allergène pénètre dans l'organisme, il retourne au niveau des muqueuses ou de la peau, mais rencontre cette fois, en plus des cellules dendritiques, des mastocytes sensibilisés (porteurs d'IgE spécifiques de l'allergène en question). Si l'allergène passe rapidement au niveau sanguin, il sera reconnu par des PNB sensibilisés également. Les IgE fixées sur ces cellules reconnaissent donc spécifiquement l'allergène de manière très rapide.

La fixation d'une IgE, *via* son Fab, sur l'allergène, ne permet pas de donner un signal suffisant pour induire l'activation du mastocyte [22]. Mais elle permet le rapprochement d'une ou de plusieurs autres IgE fixées sur leurs récepteurs (**figure 4**). Il est ensuite nécessaire que l'allergène soit multivalent pour qu'au moins deux IgE spécifiques se fixent et créent un phénomène de pontage, permettant l'induction d'une signalisation cellulaire plus intense *via* les 2 RFc $\epsilon$ I sous-jacents (passant par différentes voies de signalisation dont la voie calcique). Lorsqu'au moins deux récepteurs sont mis en jeu, l'activation de la cellule atteint un niveau suffisant pour induire une dégranulation des mastocytes (ou PNB) [33].

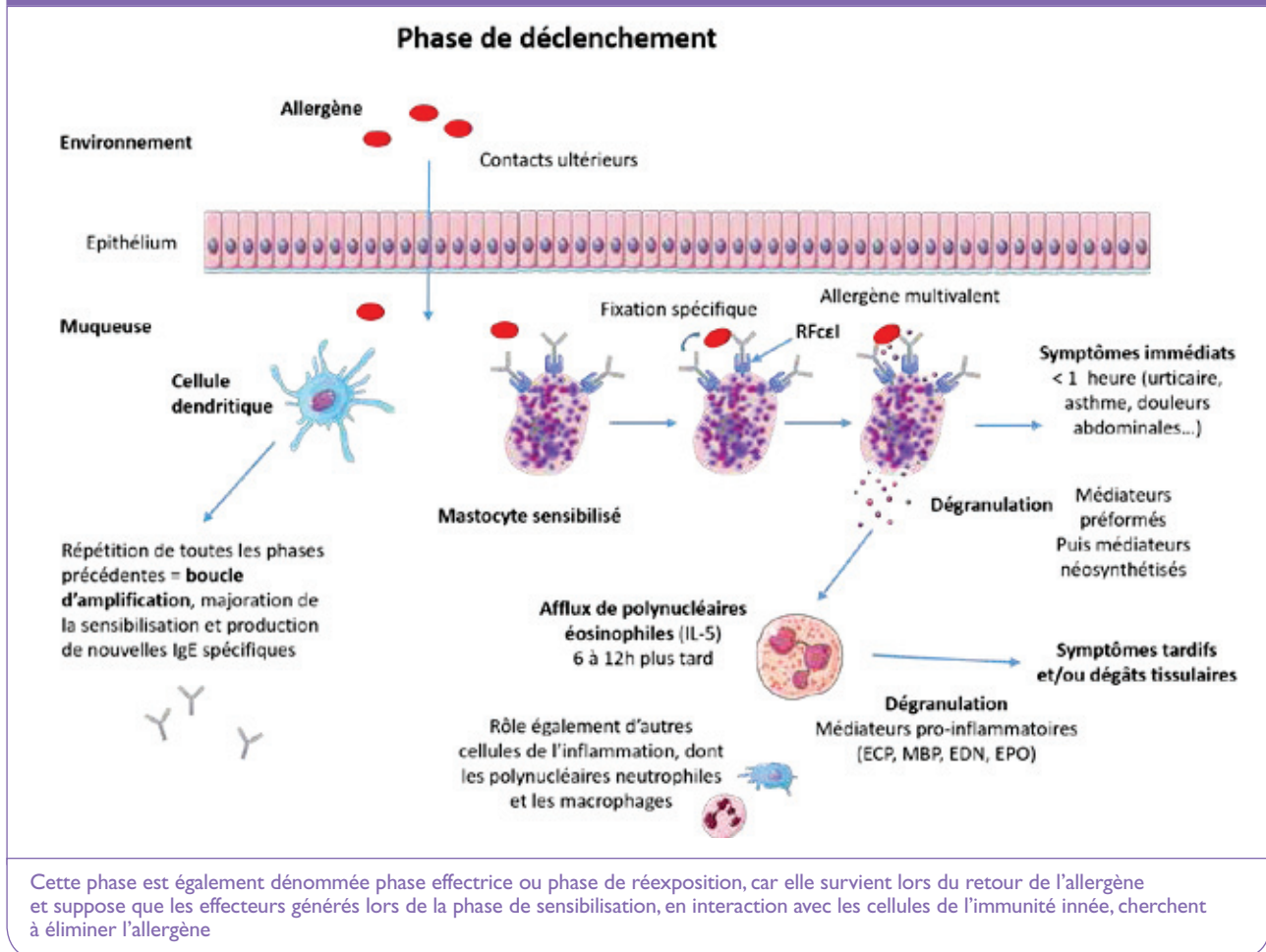
Après leur activation, ces cellules libèrent très rapidement le contenu de leurs granules dans le milieu extracellulaire par exocytose (ou dégranulation). Les mastocytes et les PNB ont des localisations anatomiques différentes, mais possèdent tous deux un cytoplasme très riche en granulations basophiles. Il est donc généralement admis que ces deux cellules sont équivalentes sur le plan fonctionnel.

La dégranulation induit la libération de médiateurs préformés (c'est-à-dire formés avant l'activation de la cellule) (**figure 4**). Ces médiateurs sont assez variés, mais le plus important est l'histamine [34]. On trouve également des protéases neutres, dont la tryptase (biomarqueur utile en clinique dans le cadre des réactions anaphylactiques) et divers facteurs chimiotactiques (dont des cytokines). On peut noter au passage que les contenus des granules des PNB et des mastocytes ne se recoupent en fait que partiellement (par exemple, les deux types cellulaires libéreront de l'histamine, mais seuls les mastocytes libéreront de la tryptase) [35].

L'histamine libérée se fixe ensuite sur ses récepteurs, principalement le récepteur de type H1. De nombreux effets sont alors induits dont l'hypersécrétion de mucus, la bronchoconstriction, la vasodilatation, l'augmentation de la perméabilité capillaire et l'œdème de la muqueuse. Ainsi, si l'on prend l'exemple d'un aéroallergène dans la muqueuse respiratoire, tous ces effets combinés seront responsables de la survenue d'une crise d'asthme quelques minutes après le contact avec l'allergène.

En plus de la dégranulation, l'activation par l'allergène des mastocytes et des PNB induit également d'autres effets dans la cellule. En particulier, la cellule activée se met à fabriquer de nouveaux médiateurs. Il s'agit donc de médiateurs néosynthétisés (qui n'existaient pas dans la cellule avant l'activation), qui seront libérés environ une heure après le contact avec l'allergène et durant approximativement les quatre premières heures. Ces médiateurs sont principalement des dérivés de l'acide arachidonique (issus des phospholipides membranaires) nécessitant pour leur synthèse l'activation de la Phospholipase A2. Ils composent deux grandes familles, les leucotriènes (issus de la voie de la lipooxygénase ou

**Figure 4. Mécanismes immunologiques de la phase de déclenchement de l'allergie IgE-dépendante.**



LOX, principalement les LT C4, D4 et E4 dans l'allergie) et les prostaglandines (issues de la voie de la cyclooxygénase ou COX, principalement Pg D2 et E2 [36,37]. Ces médiateurs induisent à peu près les mêmes effets que l'histamine (hypersécrétion de mucus, hyperperméabilité, bronchoconstriction...). Ils ont donc comme rôle principal de prolonger dans le temps les effets de cette dernière. Par ailleurs, ils possèdent de puissantes propriétés chimiotactiques. Ils vont donc attirer vers le lieu de leur sécrétion les cellules de l'inflammation et cela conduira directement à la phase suivante de la réaction allergique, la phase tardive.

### Partie tardive

En effet, six à douze heures après le contact avec l'allergène, sous l'influence des facteurs chimiotactiques cités précédemment, les cellules de l'inflammation infiltreront le tissu périphérique ayant servi de porte d'entrée dans l'organisme (**figure 4**). Cela sera responsable de la phase tardive de l'hypersensibilité immédiate (et non « retardée » pour éviter les confusions avec l'hypersensibilité retardée ou hypersensibilité de type IV), trop souvent méconnue.

sibilité retardée ou hypersensibilité de type IV), trop souvent méconnue.

Différents acteurs cellulaires pro-inflammatoires interviennent à ce stade, dont les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages, mais la cellule centrale de la phase tardive est le polynucléaire éosinophile (PNEo) [38].

Les PNEo sont attirés dans le tissu périphérique principalement par l'interleukine 5 (IL-5) sécrétée par les lymphocytes Th2. Ils expriment sur leur membrane le RFcεII (récepteur au fragment constant des IgE de type 2, c'est-à-dire de faible affinité, appelé également CD23) [35]. Contrairement au RFcεI, celui-ci ne fixe pas les IgE libres, mais seulement les IgE sous la forme de complexes immuns préalablement fixés sur leur cible. Or, chez le sujet allergique, même si la majorité des IgE sont fixées à la surface des mastocytes et des PNB, une fraction reste toujours sous forme libre, prête à se complexer à l'allergène lors de son retour dans l'organisme. Les complexes immuns IgE spécifique/allergène ainsi formés possèdent donc la capacité d'activer

le PNEo *via* son RFc $\epsilon$ ll. Il en résultera l'activation, puis la dégranulation du PNEo (**figure 4**).

Cette cellule dispose en effet d'un équipement cytoplasmique très riche en granulations éosinophiles (responsable de la couleur rose orangée des PNEo sur les frottis sanguins après marquage avec un colorant acide, l'éosine). Dans ces granulations se trouvent de nombreux médiateurs inflammatoires, comme la MBP (protéine basique majeure), l'ECP (protéine cationique des éosinophiles, dont la concentration sérique est parfois utilisée en clinique comme un marqueur du degré d'activation des PNEo), l'EDN (neurotoxine des éosinophiles) ou l'EPO (péroxydase des éosinophiles, responsable d'une importante production de radicaux libres oxygénés) [39].

La libération de ces médiateurs très pro-inflammatoires est toxique pour le tissu environnant et sera ainsi responsable de la survenue de lésions tissulaires. Chez de nombreux patients asthmatiques par exemple, les biopsies de tissus bronchiques, sièges de l'inflammation chronique et du remodelage tissulaire, sont infiltrées par de nombreux PNEo.

Enfin, il faut bien comprendre que lors des événements de la phase de réexposition, le retour de l'allergène stimulera à nouveau les cellules dendritiques de la muqueuse, ce qui engendrera la production de nouveaux lymphocytes de type Th2. Par ailleurs, dès la phase de sensibilisation, en même temps que sont produits les lymphocytes Th2 de type effecteur, des lymphocytes Th2 de type mémoire seront générés. Ces cellules, à longue durée de vie, n'ont pas pour fonction d'exercer leurs effets tout de suite. Elles restent prêtes au retour de l'allergène, et pourront s'activer plus rapidement et plus intensément que lors du premier contact, favorisant d'autant plus la génération de nouveaux plasmocytes à IgE. Cela permettra donc une production accrue d'IgE spécifiques. Or, lorsqu'il existe une forte synthèse d'IgE, l'expression du RFc $\epsilon$ l est secondairement induite à la surface des cellules dendritiques, les rendant encore plus efficaces pour internaliser l'allergène... On constate donc qu'à tous les niveaux un système de boucle d'amplification très efficace se met en place, pérennisant la réaction immunitaire allergique sur le long terme et expliquant pourquoi, une fois le patient sensibilisé, il est si difficile de modifier en profondeur la nature de sa réponse.

## Conclusion

Avec le développement des nouvelles technologies de type OMIC (épigénomique, métabolomique, méta-génomique...) ou cytométrie de masse, la compréhension des mécanismes sous-tendant le développement des maladies allergiques IgE-dépendantes fait actuellement des progrès considérables, mais complexifie de plus en plus notre vision d'ensemble du système. L'implication de nouveaux types cellulaires a été ainsi décrite dernièrement, dont nous ne connaissons pas encore l'importance réelle en pratique. Par exemple, les ILC2 (*Innate Lymphoid Cells* de type 2), activées dans les muqueuses bronchiques ou digestives par des cytokines libérées par les cellules épithéliales (IL-25, IL-33 et TSLP ou *thymic stromal lymphopoietin*) semblent agir de façon synergique avec les lymphocytes Th2, dont elles seraient en fait le pendant dans l'immunité innée [38,40]. Cela pose la question d'implications cliniques éventuelles dans le futur, par exemple en cherchant à déterminer si ces cellules pourraient devenir de nouvelles cibles thérapeutiques. ■■

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

### Points à retenir

- ▶ L'allergie IgE-dépendante correspond à une réaction exagérée contre des antigènes normalement inoffensifs de l'environnement. Elle survient chez des patients ayant un terrain génétique prédisposant appelé l'atopie.
- ▶ Il s'agit d'une pathologie en pleine expansion et qui devient un important problème de santé publique.
- ▶ Cette augmentation est en lien avec des modifications de notre environnement et de notre mode de vie induisant des altérations du microbiote intestinal.
- ▶ Ce type d'allergie correspond avant tout d'un point de vue immunologique à une rupture de tolérance induisant dans un second temps un profil Th2.
- ▶ En plus de la phase immédiate bien connue, il existe une phase tardive dans l'allergie IgE-dépendante qui ne doit pas être négligée car elle peut être source de manifestations cliniques et d'inflammation chronique.

## Références

- [1] Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J et al. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56(9):813-24.
- [2] Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;138(3):700-10.

- [3] Uzzaman A, Cho SH. Chapter 28: Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33 Suppl 1:96-9.
- [4] Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet*. 2017;49(12):1752-7.
- [5] Hernandez-Pacheco N, Pino-Yanes M, Flores C. Genomic Predictors of Asthma Phenotypes and Treatment Response. *Front Pediatr* [Internet]. 2019 [cité 9 déc 2019];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00006/full>



- [6] Vicente CT, Revez JA, Ferreira MAR. Lessons from ten years of genome-wide association studies of asthma. *Clinical & Translational Immunology*. 2017;6(12):e165.
- [7] Schoettler N, Rodriguez E, Weidinger S et al. Advances in asthma and allergic disease genetics: Is bigger always better? *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144(6):1495-506.
- [8] Drislane C, Irvine AD. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* [Internet]. 14 oct 2019 [cité 9 déc 2019]; Disponible sur: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108112061931289X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108112061931289X)
- [9] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58.
- [10] Gomez JL. Epigenetics in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(12):56.
- [11] Xu C-J, Söderhäll C, Bustamante M, Baiz N et al. DNA methylation in childhood asthma: an epigenome-wide meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):379-88.
- [12] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299(6710):1259-60.
- [13] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*. 2017;18(10):1076-83.
- [14] Sbihi H, Boutin RC, Cutler C et al. Thinking bigger: How early-life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic disease. *Allergy*. 2019;74(11):2103-15.
- [15] Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. *Allergy*. 2020;75:63-74.
- [16] Aitoro R, Paparo L, Amoroso A et al. Gut Microbiota as a Target for Preventive and Therapeutic Intervention against Food Allergy. *Nutrients*. 2017;9(7).
- [17] Cukrowska B. Microbial and Nutritional Programming-The Importance of the Microbiome and Early Exposure to Potential Food Allergens in the Development of Allergies. *Nutrients*. 2018;10(10).
- [18] Zhao W, Ho H-E, Bunyavanich S. The Gut Microbiome in Food Allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019 Mar;122(3):276-82.
- [19] Ruotula T, de Goffau MC, Nieminen JK et al. Maturation of Gut Microbiota and Circulating Regulatory T Cells and Development of IgE Sensitization in Early Life. *Front Immunol*. 2019;10:2494.
- [20] Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016;22(10):1187-91.
- [21] Du Toit G, Sampson HA, Plaut M et al. Food allergy: Update on prevention and tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):30-40.
- [22] Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(3):205-17.
- [23] Chinthrajah RS, Hernandez JD, Boyd SD et al. Molecular and cellular mechanisms of food allergy and food tolerance. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(4):984-97.
- [24] Chen K, Xiang Y, Yao X et al. The active contribution of Toll-like receptors to allergic airway inflammation. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(10):1391-8.
- [25] Zakeri A, Russo M. Dual Role of Toll-like Receptors in Human and Experimental Asthma Models. *Front Immunol*. 2018;9:1027.
- [26] Chow TG, Gill MA. Regulation of allergic inflammation by dendritic cells. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020 Feb;20(1):56-63.
- [27] Worbs T, Hammerschmidt SI, Förster R. Dendritic cell migration in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(1):30-48.
- [28] Saravia J, Chapman NM, Chi H. Helper T cell differentiation. *Cell Mol Immunol*. 2019;16(7):634-43.
- [29] Schuijs MJ, Hammad H, Lambrecht BN. Professional and « Amateur » Antigen-Presenting Cells In Type 2 Immunity. *Trends Immunol*. 2019;40(1):22-34.
- [30] Karasuyama H, Miyake K, Yoshikawa S et al. How do basophils contribute to Th2 cell differentiation and allergic responses? *Int Immunol*. 2018;30(9):391-6.
- [31] Kumar S, Jeong Y, Ashraf MU et al. Dendritic Cell-Mediated Th2 Immunity and Immune Disorders. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
- [32] Wawrzyniak M, O'Mahony L, Akdis M. Role of Regulatory Cells in Oral Tolerance. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(2):107-15.
- [33] Oettgen HC, Burton OT. IgE receptor signaling in food allergy pathogenesis. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:109-14.
- [34] Church MK. Allergy, Histamine and Antihistamines. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;241:321-31.
- [35] Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2, Supplement 2):S73-80.
- [36] Sirois P. Leukotrienes: One step in our understanding of asthma. *Respiratory Investigation*. 2019;57(2):97-110.
- [37] Marone G, Galdiero MR, Pecoraro A et al. Prostaglandin D2 receptor antagonists in allergic disorders: safety, efficacy, and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(1):73-84.
- [38] Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol*. 2015;16(1):45-56.
- [39] Patelis A, Gunnbjörnsdóttir M, Alving K et al. Allergen extract vs. component sensitization and airway inflammation, responsiveness and new-onset respiratory disease. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(5):730-40.
- [40] Tordesillas L, Berin MC, Sampson HA. Immunology of Food Allergy. *Immunity*. 2017;47(1):32-50.