

Allergie respiratoire et pollution atmosphérique

M. AUBIER

RÉSUMÉ

Les hypothèses pathogéniques visant à expliquer les liens entre polluants atmosphériques et allergie s'appuient sur des travaux expérimentaux récents qui mettent en exergue le rôle favorisant de certains polluants dans la sensibilisation IgE dépendante. Outre les changements morphologiques et fonctionnels induits au niveau de l'épithélium bronchique et pouvant favoriser la pénétration de l'allergène et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, une attention particulière doit être réservée au rôle adjuvant des particules Diesel dans la production des IgE. Des travaux récents montrent l'influence de l'exposition des particules Diesel sur la sécrétion préférentielle par les cellules B d'immunoglobulines de la classe des IgE ; ils démontrent également l'augmentation de cellules productrices d'IgE dans le liquide de lavage nasal chez l'homme après mise en contact préalable avec des solutions contenant des allergènes et des particules Diesel. Les études épidémiologiques étudiant les relations entre pollution atmosphérique (notamment particules Diesel) et allergie sont cependant encore discordantes.

MOTS-CLÉS : Allergie – Particules Diesel – Pollution atmosphérique.

SUMMARY

Respiratory allergies and air pollution. – Pathogenic hypotheses put forward to explain the links between air pollution and allergies rest on recent experimental studies demonstrating that some pollutants precipitate IgE-dependent sensitization. Air pollutants induce structural and functional modifications of the bronchial epithelium that can facilitate the penetration of allergens and the production of proinflammatory cytokines. The adjuvant role of diesel fuel particles in the production of IgEs deserves special attention. Recent studies have demonstrated preferential secretion by B cells of immunoglobulins belonging to the IgE class after exposure to diesel fuel particles. Increased counts of IgE-producing cells have been found in nasal lavage fluid from humans previously exposed to solutions containing allergens and diesel fuel particles. However, the results of epidemiologic studies of relationships between air pollution (diesel fuel particles in particular) and allergies remain conflicting.

KEY-WORDS : Allergies – Diesel fuel particles – Air pollution.

INTRODUCTION

La pollution atmosphérique intéresse beaucoup les allergologues, car depuis une vingtaine d'années l'on observe une augmentation très importante des maladies allergiques, ceci dans tous les pays industrialisés. L'asthme, par

exemple, est passé d'une prévalence de 3 % il y a 20 ans dans une population étudiante parisienne, à près de 14 % en 1992, c'est-à-dire 20 ans après.

Il y a donc manifestement un réel problème, et cette augmentation des maladies allergiques, notamment l'asthme, ne peut être expliquée que par un facteur environnemental. La pollution

atmosphérique, puisque l'on vit de plus en plus dans les zones urbaines, a donc tout d'abord été évoquée.

Il y a eu de nombreux travaux épidémiologiques, mais ils sont tous d'interprétation difficile car ils ont beaucoup de biais méthodologiques, toutefois il y a un certain nombre de travaux expérimentaux récents, voire très récents qui laissent penser que la pollution, et notamment certains types de pollution, comme les particules Diesel, sont impliqués dans les manifestations allergiques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Quels peuvent être les effets sur le système respiratoire de ces différents polluants, qu'ils soient gazeux ou particulaires ?

Dans un premier temps, quand ils vont être inhalés, ils vont avoir un effet sur la clairance muco-ciliaire, qu'ils peuvent altérer, mais secondairement, une fois qu'ils auront pénétré dans l'appareil respiratoire, les gaz ou certaines particules, comme les particules Diesel qui sont extrêmement fines actuellement, inférieures à 1 micron, peuvent pénétrer très profondément dans l'appareil respiratoire, jusqu'aux alvéoles.

Ils vont entraîner une réaction inflammatoire qui va se traduire d'abord par l'attraction d'un certain nombre de cellules dans l'appareil respiratoire, ensuite leur activation, comme les neutrophiles par exemple, les éosinophiles, les macrophages, qui vont sécréter un certain nombre de substances comme des facteurs de croissance, des cytokines.

Ces facteurs de croissance pourraient, par le biais d'une prolifération cellulaire anormale, entraîner des problèmes de cancérogenèse, mais ce n'est pas encore prouvé.

Ces métabolites actifs de l'oxygène, par des réactions de peroxydation lipidique au niveau de la membrane cellulaire, peuvent modifier cette membrane en favorisant l'adhérence d'un certain nombre de pathogènes, notamment de germes, au niveau des cellules épithéliales respiratoires, et favoriser des infections respiratoires. Il y a un certain nombre de preuves expérimentales qui le montrent.

Par contre, ces cytokines peuvent être également impliquées dans des phénomènes allergiques, comme une production augmentée d'IgE, et ces polluants peuvent donc être des co-facteurs, c'est-à-dire favoriser la réponse allergique chez un sujet sensibilisé à un allergène donné.

Lorsqu'un antigène est inhalé il est pris en charge par un certain nombre de cellules, notam-

ment les cellules présentatrices de l'antigène, dont les principales sont les cellules dendritiques et la cellule de Langerhans, qui forment un réseau très étroit et assez important au contact des cellules épithéliales dans la muqueuse bronchique.

Ces cellules présentatrices vont présenter l'antigène à des lymphocytes T, qui, notamment lorsqu'ils ont déjà été mis au contact de l'antigène, vont produire un certain nombre de cytokines, essentiellement des cytokines de réaction allergique de type TH2, notamment le GM-CSF et l'IL5, l'IL5 étant le facteur chémo-attractant et activateur pour l'éosinophile, l'IL3, qui va favoriser la maturation des mastocytes, et également l'IL4, qui va faire produire des IgE par les lymphocytes B.

Lorsque le sujet est de nouveau en contact avec l'allergène, une réaction allergique va se produire, avec libération de médiateurs de l'inflammation, qui va avoir des effets sur l'épithélium, sur les nerfs des voies aériennes, entraîner un œdème, sécrétion de mucus et contraction des muscles lisses.

PARTICULES DIESEL

Expérimentation : les cellules épithéliales alvéolaires

Un certain nombre de polluants peuvent faciliter ou même entraîner la production de cytokines de façon exagérée, notamment par les cellules épithéliales.

Un travail expérimental paru tout récemment, en 1997, étudie l'effet des particules Diesel sur la production pulmonaire de cytokines chez une souris qui a été sensibilisée à l'ovalbumine. Ce sont essentiellement des cytokines de type TH2 qui sont produites par cette souris lorsqu'on l'expose à des particules Diesel.

Ce travail mesure la concentration de deux cytokines, l'IL5 et l'IL4, dans le broyat pulmonaire et dans le surnageant du liquide broncho-alvéolaire.

Les souris étudiées pendant 6 semaines, ont eu un lavage broncho-alvéolaire juste avant et 24 heures après ces 6 semaines. Les unes ont reçu du sérum physiologique ; d'autres ont été sensibilisées à l'ovalbumine ; d'autres encore sont des souris non sensibilisées à l'ovalbumine qui ont été exposées à des particules Diesel, la concentration de particules était de 1 microgramme rapporté au kilo de poids ; d'autres enfin n'ont pas été sensibilisées à l'ovalbumine et exposées aux particules Diesel. Il y a 12 animaux dans chaque groupe.

On a étudié la production de cytokine après 6 semaines dans 4 groupes de souris : un groupe

témoin, deux groupes sensibilisés à l'ovalbumine dont un exposé aux particules Diesel, le 4^e groupe n'a pas été sensibilisé à l'ovalbumine mais exposé aux particules Diesel. On observe une augmentation très significative de la production d'IL5 chez les animaux sensibilisés à l'ovalbumine et exposés aux particules Diesel par rapport aux animaux témoins, aux animaux seulement sensibilisés à l'ovalbumine et aux animaux seulement exposés aux particules Diesel. Les résultats de cette étude montrent que l'association sensibilisation à l'ovalbumine plus particules Diesel augmente de façon très importante la production d'IL5. Il en est de même pour l'IL4, des résultats semblables sont observés dans le lavage broncho-alvéolaire.

Sur ce modèle animal, l'association souris sensibilisées plus particules Diesel augmente de manière très importante la concentration dans le poumon d'IL4 et d'IL5.

Ces particules peuvent être prises en charge par les cellules épithéliales, comme visualisées en microscopie électronique, avec une cellule épithéliale alvéolaire. Il s'agit d'un pneumocyte 2 unicellulaire, qui est dérivé d'un adénocarcinome humain. C'est une cellule normale, en culture, elle est donc très étalée, et lorsque l'on expose cette cellule à des particules Diesel, c'est-à-dire lorsque l'on met à sa surface des particules Diesel, on retrouve ces particules Diesel dans le pneumocyte 2. Elles ont été quasiment phagocytées.

Ceci a été également montré sur des cellules épithéliales, soit de lignées cellulaires, soit sur des cellules épithéliales de polypes prélevées chez des malades.

Ces cellules épithéliales sont donc capables de phagocyter ces particules Diesel, et après les avoir phagocytées, elles vont faire sécréter par ces pneumocytes 2 du GM CSF. Cette cytokine extrêmement importante va attirer et activer les cellules de Langerhans, qui jouent un rôle majeur dans la réaction allergique, puisque ce sont les principales cellules présentatrices de l'antigène.

Une étude compare les concentrations de GM CSF dans le surnageant de ces cultures cellulaires de pneumocytes 2, dans l'une nous avons des pneumocytes 2 contrôles, c'est-à-dire sur lesquels on n'a rien mis ; dans l'autre des surnageants de cellule épithéliale alvéolaire dans laquelle on a mis des concentrations de particules Diesel de 2 mcg/m² ; dans une autre culture encore des particules inertes, c'est-à-dire que l'on a mis uniquement des particules de carbone à 20 mcg/m², pour voir si cette sécrétion de GM CSF était spécifique des particules Diesel ou non spécifique, c'est-à-dire que l'on observait cela pour n'importe quelle particule ; ailleurs des particules Diesel à 20 mcg/m².

Quarante-huit heures après avoir mis sur la surface de ces cultures cellulaires ces particules Die-

sel ou ces particules inertes, on observe pour le diesel une augmentation très importante de GM CSF dans le surnageant de ces cellules alvéolaires, pour les deux concentrations, beaucoup plus, bien sûr, lorsque l'on met une concentration de 20 mcg/m², par rapport au contrôle. Ce qui est intéressant, c'est que lorsque l'on regarde les particules inertes de carbone, il n'y a pas de modification significative.

C'est donc bien spécifique des particules Diesel, et ce sont probablement un certain nombre de substances chimiques des hydrocarbures, aromatiques, polycycliques, qui sont absorbées sur le corps carboné de ces particules, qui sont à l'origine de l'augmentation de la sécrétion de GMCSF.

Expérimentation : les cellules épithéliales bronchiques

Nous avons vu cela sur les cellules épithéliales alvéolaires, mais on l'observe également sur les cellules épithéliales bronchiques.

Il s'agit de travaux que nous avons faits sur les cellules épithéliales bronchiques. C'est une lignée d'origine humaine. Si ces cellules épithéliales bronchiques sont exposées à des particules Diesel, des résultats à 6 heures, 12 heures et à 24 heures après l'exposition sont obtenus.

En mesurant la concentration de GM CSF en picogrammes par millilitre dans le surnageant de ces cellules, on obtient une augmentation très importante, notamment à 24 heures mais déjà à 12 heures, de la concentration de GM CSF dans le surnageant de ces cellules épithéliales lorsque l'on ajoute des particules Diesel, et même beaucoup plus importante que lorsque l'on met du LPS seul.

L'association LPS-particules ne modifie pas la sécrétion de GM CSF.

Manifestement, ces particules Diesel sont donc capables de faire sécréter des concentrations importantes de GM CSF par ces cellules épithéliales et peuvent être, un co-facteur très important dans les réactions allergiques en attirant et en activant les cellules de Langerhans au niveau des voies aériennes.

Ceci a également été observé chez l'homme sur des cellules épithéliales cultivées à partir de polypes nasaux.

Résultats des mesures chez l'homme

Un certain nombre de travaux récents ont montré que chez l'homme on observe les mêmes résultats que ceux observés chez la souris ou sur culture cellulaire.

Un premier travail publié en 1994 par l'équipe de Diaz-Sanchez à Los Angeles montre que les particules Diesel sont capables d'augmenter la production de l'ARN messager qui code pour les différentes formes d'IgE au niveau du nez chez les sujets normaux. Ces sujets ont eu simplement du sérum physiologique dans le nez, ou on leur a mis une concentration de 0,3 milligramme de particules Diesel, et on a regardé 4 jours après quelle était l'augmentation des ARN messagers codant pour les IgE.

Quatre jours après avoir mis dans le nez de ces sujets une concentration de particules Diesel qui équivaut à ce que l'on retrouve dans l'air à Los Angeles, on a une augmentation de près de 30 % des ARN messagers codant pour les IgE.

Un travail encore plus récent de la même équipe, paru dans le Journal d'immunologie en 1997, étudie des sujets qui sont sensibilisés à l'ambroisie. Ces sujets ont une exposition nasale soit à l'allergène auquel ils ont été sensibilisés, soit à l'allergène plus particules Diesel (0,3 mg).

La production d'IgE est exprimée en unités par millilitre dans le lavage nasal. Un groupe de témoins a reçu du sérum physiologique dans le nez et l'allergène (ambroisie). Un autre groupe a été exposé aux particules Diesel puis à l'ambroisie. La production d'IgE a été étudiée 4 jours et 8 jours après l'exposition allergénique.

Lorsque l'on met uniquement l'allergène, on a une augmentation des IgE, mais cette augmentation est beaucoup plus importante par rapport aux particules contrôles lorsque l'on met à la fois l'allergène plus la particule Diesel. Ceci est encore observé de manière plus significative à 4 jours. Par contre, à 8 jours, il n'y a pas de différence significative.

Manifestement, cette particule Diesel agit donc comme co-facteur de la réaction allergique et est capable d'augmenter de manière très importante la production d'IgE. Nous avons de multiples preuves expérimentales chez l'animal, *in vitro* et chez l'homme, que ces particules peuvent faciliter la réaction allergique.

OZONE

En dehors des particules Diesel, l'ozone peut également être impliqué.

Un travail publié en 1996 a regardé, chez des sujets allergiques, quel était l'effet sur la réactivité bronchique, exprimé en termes de PD 20, dans le cas de l'histamine, de l'exposition à l'ozone lors d'une exposition allergénique, avec ou sans ozone.

Le sujet a son exposition allergénique et on contrôle sa PD 20 ; il a la même chose, mais en lui

mettant un masque dans lequel il a de l'air ultra-pur, puis dans un troisième temps on lui fait son challenge, mais avant on lui a fait respirer de l'ozone pendant 3 heures, 250 ppb, et lorsqu'on lui refait le même challenge alors qu'il a respiré de l'ozone pendant 3 heures, la PD 20 diminue de manière très significative, autrement dit la réactivité bronchique est augmentée de manière importante.

L'ozone peut donc également, manifestement, influencer sur la réactivité bronchique après exposition à un allergène.

Mais, chez l'homme, les études épidémiologiques nous donnent-elles des arguments pour supporter toutes ces études expérimentales ?

ÉPIDÉMIOLOGIE

Résultats en faveur d'un rôle important des polluants

Lorsque l'on regarde les études épidémiologiques, on est un peu plus dubitatif. Manifestement, il y a des études de 1989, 1991, 1992, qui montrent qu'il y a une augmentation de la fréquence de sensibilisation aux allergènes en milieu urbain. C'est clair, beaucoup d'études le montrent, on peut donc impliquer la pollution atmosphérique. Mais lorsque l'on regarde tous ces articles, on s'aperçoit que dans ces études, on n'arrive pas toujours à reconnaître quels sont les facteurs responsables.

Les facteurs responsables peuvent être autres que ceux de la pollution atmosphérique externe. Du fait de vivre en ville, on vit beaucoup plus à l'intérieur de locaux dans lesquels il y a des systèmes d'air conditionné, il peut y avoir de l'*Aspergillus*. On a des moquettes, il y a les acariens, les blattes, etc. Nous sommes donc exposés en milieu urbain, en fonction de notre mode de vie, à un certain nombre d'allergènes qui peuvent expliquer que les sujets qui vivent en milieu urbain sont plus sensibilisés que ceux qui vivent à la campagne.

En revanche, une étude qui date de 1987 semble bien montrer qu'il existe un lien entre pollution par moteurs Diesel et atopie. C'est une très belle étude japonaise, où, chez des sujets qui ont une pollinose au cèdre du Japon, on a montré que cette allergie était plus fréquente chez les habitants d'une même région qui résidaient le long d'axes autoroutiers, où la concentration de particules Diesel était, bien sûr, beaucoup plus élevée.

C'était donc un bon argument pour penser que ces particules agissaient comme co-facteurs de la réaction allergique. Cela va dans le sens des études expérimentales sus-mentionnées.

Résultats minimisant le rôle des polluants

En fait, un certain nombre d'études récentes remettent tout cela en question. Il s'agit d'études qui ont analysé des populations d'Europe de l'Est versus Europe de l'Ouest, essentiellement en Allemagne, puisque, après la chute du mur de Berlin, on a pu étudier des populations allemandes qui vivaient dans des villes de l'Est, très polluées, et des villes de l'Ouest, beaucoup moins polluées.

L'intérêt de ces études est qu'il s'agit d'une population allemande, donc génétiquement identique. A priori, on peut penser que ce sont essentiellement des facteurs environnementaux qui entrent en ligne de compte.

Plusieurs études ont montré que la fréquence de sensibilisation aux aéro-allergènes, qui a été étudiée par le dosage d'IgE spécifiques vis-à-vis des allergènes de l'environnement intérieur, était cinq fois plus importante à l'Ouest qu'à l'Est, et que la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques était plus fréquente également à l'Ouest qu'à l'Est.

Ceci a été confirmé par d'autres études, et cela a été également montré pour la Pologne et la Suède.

Tout ceci laisse penser que finalement, dans la sensibilisation accrue à différents allergènes des habitants qui vivent en zone urbaine, c'est essentiellement l'environnement intérieur qui est impliqué plutôt que l'environnement extérieur.

CONCLUSION

En ce qui concerne la pollution extérieure, on a un certain nombre d'arguments expérimentaux qui laissent penser qu'elle peut être impliquée, en tout cas comme co-facteur, dans les réactions allergiques et leur facilité, notamment les particules Diesel, éventuellement l'ozone. Néanmoins, les études épidémiologiques dont nous disposons actuellement ne permettent pas de conclure de manière certaine, et elles iraient même plutôt dans l'autre sens, à savoir que la pollution joue un rôle peu important dans l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques.

