

Pollution extérieure et allergie : le couple infernal

Exterior pollution and allergy: The infernal couple

A. Tsicopoulos^{a,*}, S. Ait Yahia^a, C. Ying^a

^a Inserm U774, institut Pasteur de Lille, hôpital Calmette, CHRU de Lille, 1, rue du Pr- Calmette, 59019 Lille, France

^b Clinique des maladies respiratoires, hôpital Calmette, CHRU de Lille, 1, rue du Pr-Calmette, 59019 Lille, France

Disponible sur Internet le 4 mars 2009

Résumé

Les polluants aéroportés, qu'ils soient particulaires ou gazeux, représentent un facteur environnemental majeur promouvant la sensibilisation allergique et l'expression de la maladie allergique. Les effets adverses des particules sont fortement dépendants de la nature et de la taille des particules, de leur contenu en composés chimiques et métaux et du fond génétique des sujets. Les émanations de diesel et les gaz, en particulier l'ozone, ont été montré comme exacerbant l'inflammation cellulaire et agissant en tant qu'adjuvants muqueux pour dévier la réponse immune aux antigènes inhalés vers un phénotype de type TH2. Ils agissent en augmentant la présentation allergénique et en augmentant la production d'IgE par des effets indirects et directs sur les cellules B. Différents arguments suggèrent que les mécanismes d'amplification de la réaction allergique par les polluants dépendent d'un stress oxydant sous la dépendance des gènes de susceptibilité.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Allergie ; Pollution ; Diesel ; Ozone ; Génétique

Abstract

Airborne pollutants, both particulate and gaseous, represent a major environmental factor promoting allergic sensitization and allergic disease expression. These adverse effects of particulate matter are highly dependent upon the nature and size of the particles, their content of chemicals and metals, and the subjects' genetic makeup. Diesel exhaust and gases, in particular ozone, have been shown to exacerbate cellular inflammation and to act as mucosal adjuvants, skewing the immune response to inhaled antigens toward a Th2 like phenotype. They act by increasing allergen presentation and increasing IgE production through indirect and direct effects on B cells. Growing evidence suggests that mechanisms of pollutant-induced amplification of the allergic reaction depend on oxidative stress that is under the control of susceptibility genes.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Allergy; Air pollution; Immune response; Diesel exhaust; Ozone; Genetics

1. Introduction

Les individus atopiques présentent une susceptibilité génétique à développer des maladies allergiques en réponse à des allergènes environnementaux. La prévalence des maladies allergiques a doublé dans les 20 dernières années, avec 10 à 30 % de la population présentant des manifestations allergiques. Les facteurs responsables de cette augmentation sont complexes et la rapide augmentation du fardeau allergique s'est faite en parallèle avec l'urbanisation et l'industrialisation. L'amélioration des méthodes épidémiologiques et des méthodes de mesure de l'air a

permis de fournir des études d'association plus concluantes et laisse peu de doutes sur le fait que la qualité de l'air affecte le développement des maladies allergiques, voire contribue à l'apparition de nouveaux cas d'asthme, de rhinite allergique et d'atopie [1,2]. Les études expérimentales sont elles relativement homogènes et ont confirmé une amplification de la réaction allergique par certains polluants. Quels sont les polluants responsables et comment ils agissent pour amplifier la réaction allergique sera le thème de cette revue.

2. La pollution particulaire

La pollution particulaire et gazeuse reliées aux activités humaines est un des facteurs qui influent sur les maladies

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : anne.tsicopoulos@pasteur.lille.fr (A. Tsicopoulos).

allergiques. En particulier, la combustion des combustibles fossiles produisent un certain nombre de dérivés tels que le monoxyde de carbone, les oxydes d'azotes, le benzène, le dioxyde de soufre et les particules (PM).

2.1. Effet de la taille des particules

Les particules de l'air ambiant consistent en un groupe très hétérogène des constituants arbitrairement divisés en fonction de leur taille PM₁₀ (PM $\leq$ 10 μ m), PM_{2,5} fines (PM $\leq$ 2,5 μ m) et ultrafines (PM $\leq$ 0,1 μ m). La taille est importante car elle détermine l'inhalation, la déposition et l'élimination des particules. Les particules ultrafines (PUF) ont une efficacité de déposition beaucoup plus élevée et des études sur les PUF ont montré que les effets allergiques au niveau pulmonaire étaient reliés à la surface totale et au nombre de particules plutôt qu'à la masse instillée. La comparaison de PM_{2,5} et de PUF a montré que seules les PUF étaient capables d'augmenter la synthèse des cytokines Th2 et la production d'IgE spécifiques de l'allergène dans des modèles animaux d'asthme. Une exposition courte aux PM_{2,5} est aussi associée avec une augmentation de l'inflammation allergique au niveau nasal chez des patients asthmatiques mais pas chez des sujets contrôlés.

2.2. Effet des métaux associés aux particules

Les métaux ont été ciblés comme des composants importants des PM associés aux maladies allergiques. Une des évidences vient des différences régionales observées dans la pollution industrielle qui corrélient avec la prévalence de la sensibilisation allergique chez des enfants habitant dans différentes villes de l'Allemagne de l'Est. Ces différences corrélient avec la présence dans les échantillons de PM_{2,5} ayant des niveaux très élevés de zinc, magnésium, plomb, cuivre et cadmium. Dans des modèles animaux, les particules riches en métaux augmentent les réponses allergiques à l'OVA et aux acariens, dont le relargage des cytokines Th2, la réponse IgE, le recrutement d'éosinophiles et l'hyperréactivité bronchique. De plus, les métaux sous forme ionisée tels que l'aluminium, le cadmium, le nickel et le strontium peuvent directement agir sur les mastocytes en augmentant leur dégranulation et libération d'IL-4. L'ensemble de ces études suggèrent que la partie soluble métallique des particules a une influence sur le développement des réactions allergiques. En dehors des métaux, d'autres constituants des particules jouent également un rôle adjuvant sur la production d'IgE notamment les hydrocarbures polyaromatiques (HAP) notamment retrouvés dans les émissions automobiles.

3. La pollution par les émissions de diesel et les gaz

Les émissions des véhicules diesel comprennent un mélange complexe de particules de diesel (DEP) et de gaz. Un moteur diesel émet 30 à 100 fois plus de particules que les véhicules à essence, faisant des DEP un des composants majeurs de l'air urbain et des zones industrialisées et un des

polluants les mieux étudiés. En France, les véhicules diesel contribuent pour 55,6 % des particules respirables. Après combustion du diesel, les composants des émissions ont tendance à s'agréger en fines particules de 0,1–0,5 μ m de diamètre, qui consistent en un corps carboné avec une large surface où sont agglomérés des centaines de composés chimiques et métaux de transition. Les composants chimiques majeurs sont les HAP qui contiennent trois à cinq noyaux benzène qui peuvent facilement diffuser à travers les membranes cellulaires. L'ozone représente un des polluants gazeux les mieux étudiés. La principale source d'ozone atmosphérique sont les émissions automobiles conséquences de réactions de photo oxydation des oxydes d'azote, des composés organiques volatiles et des rayons ultraviolet.

3.1. Exacerbation de l'inflammation

Plusieurs études ont montré que les polluants particuliers et gazeux peuvent initier et exacerber l'inflammation cellulaire par interagissant avec le système immunitaire. L'ozone, le dioxyde d'azote (NO₂) et les DEP peuvent tous initier le recrutement des cellules inflammatoires telles que les neutrophiles, lymphocytes et macrophages [3], mais aussi par leur interaction directe avec l'épithélium, peuvent conduire à la génération de quantité accrue de cytokines inflammatoires, de chimiokines et de molécules d'adhésion. Les DEP peuvent induire le relargage d'*intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1) soluble et de cytokines comme le GM-CSF ou l'IL-8 à partir des cellules épithéliales du poumon. Les extraits de DEP peuvent aussi stimuler directement les macrophages alvéolaires conduisant à la production de chimiokines capables de recruter des neutrophiles et des éosinophiles [4].

Les polluants et notamment les DEP sont capables de modifier la réponse IgE en interagissant directement avec les allergènes.

3.2. Interactions avec les allergènes

3.2.1. Les émissions de diesel

Les études pionnières menées au Japon ont montré que les allergies respiratoires étaient plus fréquentes chez les sujets habitant près de grands axes de circulation que chez les sujets habitant près d'axes peu fréquentés et cela à quantité équivalente des pollens environnementaux. On sait maintenant que les DEP affectent la réponse immunitaire à différents niveaux.

3.2.1.1. Effets sur la présentation de l'allergène. Un des niveaux d'action des polluants est d'agir au niveau de la présentation allergénique notamment en augmentant l'expression des molécules de costimulation telles que CD80 et CD86 sur les macrophages humains et sur les cellules épithéliales nasales. En particulier, l'augmentation de la production de la chimiokine MDC induite par les extraits de DEP peut être complètement bloquée par l'inhibition de la voie B7-CD28 [5].

Les DEP pourraient augmenter l'allergénicité pendant la phase précoce de la présentation allergénique. Les résultats obtenus *in vivo* chez l'homme supportent ce concept en montrant qu'une sensibilisation muqueuse primaire (IgE et IL-4) peut être induite par un néoantigène telle que la KLH administré avec des DEP, alors que l'administration de la KLH seule n'induit qu'une réponse IgG protectrice chez des sujets atopiques [6].

3.2.1.2. Effets indirects sur la production d'IgE. Les DEP administrés par voie intranasale induisent une commutation vers l'isotype IgE résultant en une augmentation des IgE totales [7]. Chez les patients atopiques, en contraste avec les augmentations de deux à trois fois des IgE spécifiques observées avec l'allergène seul, la coadministration de DEP augmente la production d'IgE spécifiques de 16 fois et est accompagnée par une augmentation de la synthèse d'IL-4 et d'IL-13 et par une diminution de la cytokine Th1 IFN- γ [8]. Ces effets pourraient dépendre des mécanismes épigénétiques modifiant l'expression de ces cytokines. De même, les extraits de diesel sont capables chez les sujets allergiques d'induire une augmentation de chimiokines attirant les lymphocytes Th2 (tels que le MDC et I-309) [5,9] et les éosinophiles (tel que le RANTES) [10] et à l'inverse de diminuer la production de chimiokines attirant les lymphocytes Th1 (telle que l'IP-10) [5]. Il est intéressant de noter que ces effets sur la polarisation Th1/Th2 de la réponse immune ont aussi été observés chez des sujets non atopiques [11] ou chez des souris non sensibilisées, suggérant que les DEP pourraient aussi avoir un rôle dans la genèse des maladies allergiques. Par ailleurs, les DEP tels que le benzo(a)pyrene et les quinones augmentent le relargage d'histamine dépendant de l'IgE et la production d'IL-4 à partir des mastocytes humains et des basophiles.

3.2.1.3. Effets directs sur les cellules B et sur la production d'IgE. Des études *in vitro* ont montré que les lignées et cellules B humaines cultivées en présence d'IL-4, d'anticorps anti-CD40 et de DEP présentaient des augmentations de la synthèse d'IgE allant jusqu'à 360 %. L'exposition aux DEP chez l'homme conduit également à une attraction des cellules B dans le liquide de lavage alvéolaire montrant qu'une interaction directe peut avoir lieu au niveau du poumon.

3.2.2. Les gaz

Bien que moins bien étudié, les polluants gazeux peuvent aussi modifier les réponses aux allergènes. Dans des modèles animaux, l'ozone, le SO₂ et NO₂ peuvent tous augmenter la production d'IgE et l'inflammation pulmonaire après challenge allergénique. En particulier pour l'ozone, des augmentations de cytokines TH2 et de production d'IgE ont été observées après provocation allergénique chez la souris et chez les primates. Cependant, les résultats d'exposition humaines sont plus équivoques, certaines montrant une augmentation de réponse des voies aériennes à l'allergène en présence d'ozone de NO₂ et de SO₂, d'autres retrouvant des réponses bronchoconstrictrices retardées ou précoces dans des sous-groupes des patients asthmatiques allergiques.

L'ensemble de ces données suggèrent que beaucoup de polluants aériens fonctionnent comme des adjuvants muqueux et que de par leurs interactions avec le système immunitaire inné et adaptatif, ils dévient la réponse immune aux antigènes inhalés vers un phénotype de type Th2 [12].

3.3. Implication du stress oxydant

Un des mécanismes potentiels expliquant ces effets pourrait être l'implication du stress oxydant. En effet l'exposition aux DEP dans des modèles animaux et *in vitro* augmente les marqueurs du stress oxydant et active des facteurs de transcription et des voies de signalisation redox sensitive tels que les *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) et le nuclear factor κ B (NF- κ B) [10] conduisant à l'expression des gènes proinflammatoires. Or un traitement antioxydant est capable d'inhiber l'augmentation des IgE totales et la réponse inflammatoire induite par les DEP [13]. Le modèle de la hiérarchie du stress oxydant postule qu'à faible dose d'exposition aux polluants (DEP et gaz), la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) va entraîner une réponse antioxydante par le biais d'enzymes de détoxification de phase II, alors qu'à plus forte dose une activation des voies NF- κ B et MAPK est enclenchée activant les gènes proinflammatoires.

4. Interactions avec la génétique

Les résultats précédemment discutés suggèrent que la protection contre les polluants dépend de la mise en place d'une réponse cytoprotectrice efficace. Or les études contrôlées d'exposition aux polluants chez l'homme ont montré de grandes variations interindividuelles suggérant l'existence de gènes de susceptibilité aux polluants. Les membres de la famille des enzymes de phase II glutathione S-transferase (GST), *GSTP1* et *GSTM1* présentent dans la population générale des polymorphismes fréquents affectant leur fonction. Ainsi, chez des patients allergiques présentant un génotype *GSTM1-null* or *GSTP1-Ile/Ile*, on observe une susceptibilité accrue à l'effet adjuvant des DEP, mais pas à l'allergène après challenge nasal [14]. Ces gènes ont également été impliqués dans la susceptibilité à l'ozone, chez des enfants vivant en zone à forte concentration d'ozone [15] avec un effet bénéfique d'une supplémentation en vitamines antioxydantes C et E. D'autres gènes de susceptibilité ont également été identifiés tels que le TLR4, le TNF- α et le TGF- β .

En conclusion, la compréhension des mécanismes d'action des gènes et de leurs produits régulant la réponse inflammatoire aux facteurs environnementaux devrait permettre de nouvelles approches thérapeutiques et de prévention dans les maladies allergiques.

Références

- [1] Annesi-Maesano I, et al. Residential proximity fine particles related to allergic sensitisation and asthma in primary school children. *Respir Med* 2007;101:1721–9.

- [2] Morgenstern V, et al. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1331–7.
- [3] Salvi S, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:702–9.
- [4] Fahy O, et al. Effects of diesel organic extracts on chemokine production by peripheral blood mononuclear cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1115–24.
- [5] Fahy O, et al. Diesel exposure favors TH2 cell recruitment by mononuclear cells and alveolar macrophages from allergic patients by differentially regulating macrophage derived chemokine and IFN-gamma-induced protein-10 production. *J Immunol* 2002;168:5912–9.
- [6] Diaz-Sanchez D, et al. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1183–8.
- [7] Diaz-Sanchez D, et al. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 1994;94:1417–25.
- [8] Diaz-Sanchez D, et al. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406–13.
- [9] Senechal S, et al. Effect of diesel on chemokines and chemokine receptors involved in helper T cell type 1/type 2 recruitment in patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:215–21.
- [10] Fahy O, et al. Synergistic effect of diesel organic extracts and allergen Der p 1 on the release of chemokines by peripheral blood mononuclear cells from allergic subjects: Involvement of the map kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:247–54.
- [11] Chang Y, et al. Diesel exhaust exposure favors TH2 cell recruitment in nonatopic subjects by differentially regulating chemokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:354–60.
- [12] Tsicopoulos, A., C. Duez, and A. Saxon, eds. Environmental factors in IgE production. *Allergy and allergic diseases*, ed. A. Kay, et al. Vol. chapter 7. 2008; Blackwell publishers: London. 141–165.
- [13] Whitekus MJ, et al. Thiol antioxidants inhibit the adjuvant effects of aerosolized diesel exhaust particles in a murine model for ovalbumin sensitization. *J Immunol* 2002;168:2560–7.
- [14] Gilliland FD, et al. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: Randomised, placebo-controlled crossover study. *Lancet* 2004;363:119–25.
- [15] Romieu I, et al. Genetic polymorphism of GSTM1 and antioxidant supplementation influence lung function in relation to ozone exposure in asthmatic children in Mexico City. *Thorax* 2004;59:8–10.