



# EFFETS DE LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE SUR LE DÉVELOPPEMENT DES MALADIES ALLERGIQUES : MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES IMPLIQUÉS

## RÉSUMÉ

*Les facteurs environnementaux expliquent probablement l'augmentation récente de la prévalence des maladies allergiques. Les polluants atmosphériques, autant particulaires que gazeux, représentent un facteur environnemental majeur promouvant la sensibilisation allergique et l'expression de la maladie. Les effets nocifs des particules sont extrêmement dépendants de leur nature, taille et contenu en métaux et composés organiques. Les émissions des véhicules diesel et les polluants gazeux exacerbent l'inflammation cellulaire et agissent en tant qu'adjuvant muqueux pour dévier la réponse immune aux antigènes inhalés vers un phénotype de type Th2, par augmentation de la présentation allergénique et de la production d'IgE par des mécanismes à la fois directs et indirects sur les cellules B.*

## 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 vingt 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.

## I - PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES ALLERGIQUES

L'inhalation d'un antigène induit normalement une tolérance immunitaire. En effet, après reconnaissance de l'antigène, les cellules présentatrices de l'antigène localisées dans les muqueuses, et en particulier les cellules dendritiques, produisent de l'interleukine 10 (IL-10) permettant la génération de lymphocytes T régulateurs mais aussi de cellules Th2. Chez les sujets asthmatiques, la tolérance n'est pas induite et les cellules T CD4<sup>+</sup> s'orientent préférentiellement vers un profil de production de cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-9 et IL-13) (Cohn et al, 2004).

L'IL-4 et l'IL-13 conduisent à la synthèse d'immunoglobulines d'isotype IgE et à la production de mucus. Les IgE se fixent à la surface des mastocytes via le récepteur FcεRI. Lors d'un contact ultérieur avec

---

<sup>1</sup> Directeur de recherche INSERM.

<sup>2</sup> U774 Inserm, Biomolécules et inflammation pulmonaire, Institut Pasteur de Lille, 1 rue du Pr Calmette, BP245, 59019 LILLE.

anne.tsicopoulos  
@pasteur-lille.fr

l'allergène, la fixation de l'allergène sur les complexes FcεRI /IgE à la surface des mastocytes conduit à la libération de médiateurs préformés (histamine, prostaglandines et leucotriènes) et à la production de cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et TNF-α) impliquées dans la pathogenèse des réactions allergiques. Outre la production d'IL-4 et d'IL-13, les cellules Th2 produisent également de l'IL-5, permettant la mobilisation, l'activation et le recrutement des éosinophiles dans le tractus respiratoire. Les éosinophiles activés sécrètent des facteurs endommageant les cellules épithéliales bronchiques, stimulant la production de mucus et la fibrose et induisant le bronchospasme et l'hyperréactivité bronchique. Les cytokines de type Th2 amplifient également la production locale de chimiokines eotaxine, TARC et MDC participant au développement et au maintien de la pathologie allergique.

## II - LA POLLUTION PARTICULAIRE

La pollution particulaire et gazeuse liée aux activités humaines est un des facteurs qui influent sur les maladies allergiques. En particulier, la combustion des combustibles fossiles produit un certain nombre de dérivés tels que le monoxyde de carbone, les oxydes d'azote, le benzène, le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>) et les particules (PM). 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 et pourrait contribuer à l'apparition de nouveaux cas d'asthme, de rhinite allergique et d'atopie (Penard-Morand et al, 2005).

### 1 - Effet de la taille des particules

Les particules de l'air ambiant consistent en un groupe très hétérogène de constituants arbitrairement divisés en fonction de leur taille PM<sub>10</sub> (PM ≤ 10 μm), PM<sub>2,5</sub> fines (PM ≤ 2,5 μm), et ultrafines (PM ≤ 0,1 μm). 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 pourraient pénétrer à travers l'épithélium respiratoire et les parois vasculaires pour être transportées à des organes distaux où elles pourraient entraîner des phénomènes proinflammatoires (Elder et al, 2006). 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.

L'administration chez des animaux de PM<sub>10</sub> et PM<sub>2,5</sub> obtenues de diverses villes européennes, a montré que les PM<sub>2,5</sub> avaient un effet adjuvant plus fort sur la réponse IgE induite par un allergène tel que l'ovalbumine (OVA). La comparaison de PM<sub>2,5</sub> et de PUF a montré que seules les PUF étaient capables d'augmenter la synthèse de cytokines Th2 et la production d'IgE spécifiques de l'allergène dans des modèles animaux d'asthme.

Une exposition courte aux PM<sub>2,5</sub> est aussi associée avec une augmentation de l'inflammation allergique au niveau nasal chez des patients asthmatiques mais pas chez des sujets contrôlés.

### 2 - Effet des métaux associés aux particules

Les métaux ont été ciblés comme des composants importants des PM. Dans la vallée de l'Utah, la fermeture d'une usine relargant des PM riches en métaux s'est accompagnée d'une décroissance de la mortalité et de la morbidité. Les particules riches en métaux ont été associées 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<sub>2,5</sub> ayant des niveaux très élevés de zinc, magnésium, plomb, cuivre et cadmium (Gavett et al, 2003). Il existe des données montrant que les métaux induisent une production d'IgE et stimulent la réponse immune Th2 dans différentes espèces. Dans des modèles animaux, les particules riches en métaux augmentent les réponses allergiques à l'OVA et aux acariens, dont le relargage de 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 la libération d'IL-4. L'ensemble de ces études suggère 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 polycycliques aromatiques (HAP) retrouvés dans les émissions automobiles.

## III - LA POLLUTION PAR LES ÉMISSIONS DE VÉHICULES DIESEL ET LES GAZ

Les émissions des véhicules diesel comprennent un mélange complexe de particules et de gaz. Un moteur diesel émet 30 à 100 fois plus de particules que les véhicules à essence, faisant des particules émises par les diesel (DEP) un des composants majeurs de l'air urbain et des zones industrialisées, et un des polluants le mieux étudié. En France les véhicules diesel contribuent pour 55,6 % des particules respirables. Après combustion du gazole, les composants des émissions ont tendance à s'agréger en fines particules de 0,1 à 0,5 μm 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 benzéniques pouvant facilement diffuser à

travers les membranes cellulaires. Parmi les polluants gazeux présents dans la troposphère, l'ozone représente l'un des polluants les mieux étudiés. L'ozone est un polluant secondaire résultant de processus chimiques complexes de photo-dégradation oxydante des composés organiques volatils principalement émis par le trafic en présence des oxydes d'azote.

## 1 - Exacerbation de l'inflammation

Plusieurs études ont montré que les polluants particulaires et gazeux peuvent initier et exacerber l'inflammation cellulaire en interagissant avec le système immunitaire. L'ozone, le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>) et les DEP peuvent tous initier le recrutement de cellules inflammatoires telles que les neutrophiles, lymphocytes et macrophages (Salvi et al, 1999), 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 (Fahy et al, 1999).

Les polluants et notamment les DEP sont capables de modifier la réponse IgE en interagissant directement avec les allergènes (figure 1).

Les DEP sont internalisées par l'épithélium respiratoire et les macrophages. Il s'ensuit la génération d'un stress oxydant qui entraîne le relargage de cytokines pro inflammatoires par ces deux types cellulaires. Il s'ensuit alors une augmentation de la présentation antigénique par une diminution d'IL-10 et une augmentation des molécules de costimulation telles que CD80 sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Dans ce contexte les CPA favorisent le développement d'un environnement de type Th2, qui a un effet de rétrocontrôle positif sur la production d'IL-4. Les DEP ont des effets indirects sur les cellules B en favorisant la commutation isotypique IgE par la sécrétion d'IL-4 et d'IL-13 par les cellules Th2, mais ont aussi un effet direct qui permet d'augmenter la production d'IgE. Les IgE produites par les plasmocytes permettent la sensibilisation des mastocytes qui après exposition à l'allergène vont dégranuler et relâcher des cytokines dont l'IL-4 qui induit un rétrocontrôle positif sur les cellules B et T. Finalement les DEP eux-mêmes peuvent augmenter la dégranulation des mastocytes et des basophiles et la sécrétion de cytokines (Saxon et al, 2005).

## 2 - Interactions avec les allergènes

### a) 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 ceci à quantité équivalente de pollens environnementaux. On sait maintenant que les DEP affectent la réponse immunitaire à différents niveaux.

### 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 (Nel et al, 1998), et telle que la molécule du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II HLA-DR 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 (Fahy et al, 2002). De plus parce que les DEP et leurs composés chimiques peuvent inhiber les cytokines tolérogéniques IL-10 et TGF-β et induire une production d'IL-1 et de CD23 soluble, il a été suggéré que les DEP pourraient augmenter l'allergénicité pendant la phase précoce de 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 tel que la KLH administré avec des DEP, alors que l'administration de la KLH seule n'induit qu'une réponse IgE protectrice chez des sujets atopiques (Diaz-Sanchez et al, 1999).

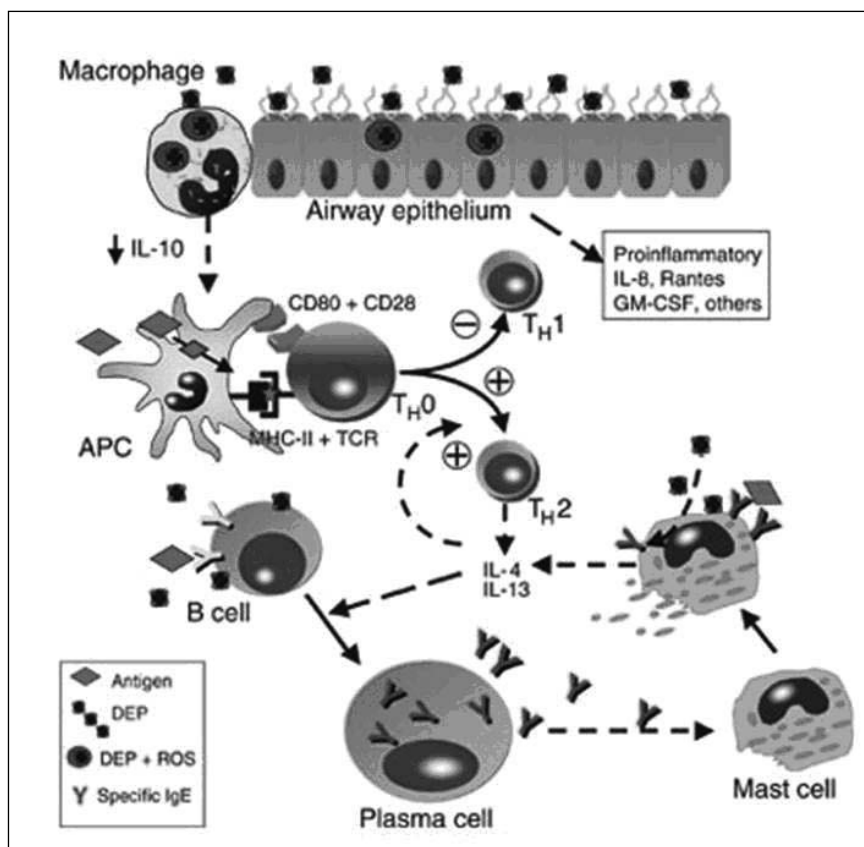


Figure 1 : Mécanismes de modification de la réponse immunitaire aux allergènes par les DEP

### Effets indirects sur la production d'IgE

Les DEP administrées par voie intra nasale induisent une commutation vers l'isotype IgE résultant en une augmentation des IgE totales levels (Diaz-Sanchez et al, 1994). 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 seize fois. Des déviations similaires de la réponse IgE ont été observées dans différents modèles animaux d'asthme notamment avec les dérivés quinones, anthracènes et phénanthrènes des HAP. La potentialisation de la réponse IgE est aussi accompagnée par une augmentation de la synthèse d'IL-4 et d'IL-13 observée chez la souris et chez l'homme, et par une diminution de la cytokine Th1 IFN- $\gamma$  (Diaz-Sanchez et al, 1997). De même les extraits de particules diesel sont capables chez les sujets allergiques d'induire une augmentation de chimiokines attirant les lymphocytes Th2 (telles que le MDC et I-309) (Fahy et al, 2002, Senechal et al, 2003), et les éosinophiles (telle que le RANTES) (Fahy et al, 2000), et à l'inverse de diminuer la production de chimiokines attirant les lymphocytes Th1 (telle que l'IP-10) (Fahy et al, 2002). 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 (Chang et al, 2006), ou chez des souris non sensibilisées, suggérant que les DEP pourraient aussi avoir un rôle dans la genèse des maladies allergiques. Par ailleurs les composés identifiés dans les DEP tels que le benzo(a)pyrène et les quinones augmentent le relargage d'histamine dépendant de l'IgE, et la production d'IL-4 à partir de mastocytes humains et de basophiles.

### 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.

### b) Les polluants gazeux

Bien que moins bien étudiés, les polluants gazeux peuvent aussi modifier les réponses aux allergènes. Dans des modèles animaux, l'ozone, le SO<sub>2</sub> et le NO<sub>2</sub> 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'expositions humaines sont plus équivoques. Certaines montrant une augmentation de réponse des voies aériennes à l'allergène en présence d'ozone, de NO<sub>2</sub> et de

SO<sub>2</sub>, d'autres retrouvant des réponses bronchoconstrictrices retardées ou précoces dans des sous groupes de patients asthmatiques allergiques.

L'ensemble de ces données suggère 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 (Tsicopoulos et al, 2007).

## REMERCIEMENTS

Une partie des travaux cités a reçu une aide de la Région Nord-Pas de Calais, du Ministère délégué à la Recherche et du Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) dans le cadre du soutien du programme de recherche de l'Institut de Recherche en Environnement Industriel (IRENI), de l'Agence de l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME) et de PRIMEQUAL.

## BIBLIOGRAPHIE

- Chang, Y., Senechal, S., De Nadai, P., Chenivesse, C., Gilet, J., Vorng, H., Legendre, B., Tonnel, A. B., Wallaert, B., Lassalle, P. & Tsicopoulos, A. (2006) Diesel exhaust exposure favors TH2 cell recruitment in nonatopic subjects by differentially regulating chemokine production: *J Allergy Clin Immunol*, 118, 354-60.
- Cohn L, Elias JA, Chupp GL. (2004) Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. *Annu Rev Immunol* ; 22:789-815.
- Diaz-Sanchez, D., Dotson, A. R., Takenaka, H. & Saxon, A. (1994) Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms: *J Clin Invest*, 94, 1417-25.
- Diaz-Sanchez, D., Tsien, A., Fleming, J. & Saxon, A. (1997) 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*, 158, 2406-13.
- Diaz-Sanchez, D., Garcia, M. P., Wang, M., Jyrala, M. & Saxon, A. (1999) Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa: *J Allergy Clin Immunol*, 104, 1183-8.
- Elder, A. & Oberdorster, G. (2006) Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung: *Clin Occup Environ Med*, 5, 785-96.
- Fahy, O., Tsicopoulos, A., Hammad, H., Pestel, J., Tonnel, A. B. & Wallaert, B. (1999) Effects of diesel organic extracts on chemokine production by peripheral blood mononuclear cells: *J Allergy Clin Immunol*, 103, 1115-24.
- Fahy, O., Hammad, H., Senechal, S., Pestel, J., Tonnel, A. B., Wallaert, B. & Tsicopoulos, A.

(2000) 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*, 23, 247-54.

Fahy, O., Senechal, S., Pene, J., Scherpereel, A., Lassalle, P., Tonnel, A. B., Yssel, H., Wallaert, B. & Tsicopoulos, A. (2002) 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*, 168, 5912-9.

Gavett, S. H., Haykal-Coates, N., Copeland, L. B., Heinrich, J. & Gilmour, M. I. (2003) Metal composition of ambient PM2.5 influences severity of allergic airways disease in mice: *Environ Health Perspect*, 111, 1471-7.

Nel, A. E., Diaz-Sanchez, D., Ng, D., Hiura, T. & Saxon, A. (1998) Enhancement of allergic inflammation by the interaction between diesel exhaust particles and the immune system: *J Allergy Clin Immunol*, 102, 539-54.

Penard-Morand, C., Charpin, D., Raheison, C., Kopferschmitt, C., Caillaud, D., Lavaud, F. &

Annesi-Maesano, I. (2005) Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren: *Clin Exp Allergy*, 35, 1279-87.

Salvi, S., Blomberg, A., Rudell, B., Kelly, F., Sandstrom, T., Holgate, S. T. & Frew, A. (1999) 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*, 159, 702-9.

Saxon, A. & Diaz-Sanchez, D. (2005) Air pollution and allergy: you are what you breathe: *Nat Immunol*, 6, 223-6.

Senechal, S., De Nadai, P., Ralainirina, N., Scherpereel, A., Vorng, H., Lassalle, P., Tonnel, A. B., Tsicopoulos, A. & Wallaert, B. (2003) 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*, 168, 215-21.

Tsicopoulos, A., Duez, C., Saxon, A. (2007) Environmental factors in IgE production, chapter 5, Allergy and allergic diseases, Blackwell publishers, London, editors : AB Kay, J Bousquet, P Holt and A Kaplan, sous presse.

