

## Modifications de l'immunité et maladies allergiques en relation avec l'exposition aux substances chimiques (données toxicologiques et épidémiologiques)

# Ozone et maladies allergiques respiratoires: de l'association épidémiologique aux mécanismes potentiellement impliqués

Période : décembre 2008 à mars 2009

Anne TSICOPOULOS

Inserm - Institut Pasteur de Lille U774 - Biomolécules et inflammation pulmonaire

Mots clés : **Asthme, Allergie, Polluant, Ozone, Gène, Stress Oxydant**

La pollution particulaire et gazeuse issue des activités humaines sont d'importants déterminants affectant les maladies allergiques. Parmi les polluants gazeux, l'ozone a été l'un des plus étudiés. La principale source d'ozone est liée aux émanations automobiles et résulte de réactions photochimiques entre monoxyde d'azote, composés organiques volatiles et rayons ultra violets. Les études épidémiologiques recherchant une association entre exposition à l'ozone et maladies allergiques sont contradictoires, certaines retrouvant une association (Pénard-Morand, *et al.*, 2005), d'autres non (Hwang, *et al.*, 2006). De même, les études contrôlées humaines d'exposition à l'ozone sont équivoques, certaines retrouvant une augmentation des réponses des voies aériennes à l'allergène (Molfino, *et al.*, 1991), d'autres pas (Chen, *et al.*, 2004). Par contre différents modèles animaux ont montré que l'exposition à l'ozone augmentait les réponses allergiques, notamment les anticorps de type immunoglobulines E (IgE)<sup>1</sup>, l'inflammation pulmonaire et les cytokines<sup>2</sup> Th<sup>2</sup> (Neuhaus-Steinmetz, *et al.*, 2000).

### Association de l'exposition à l'ozone avec les rhinites allergiques

L'étude américaine de Parker *et al.* (2009) a évalué les polluants associés aux rhinites allergiques chez plus de 72 000 enfants âgés de 3 à 17 ans inclus dans l'étude National Health Interview Survey entre 1999 et 2005, représentative de l'ensemble de la population américaine. Différents polluants ont été mesurés durant cette période comprenant SO<sub>2</sub><sup>3</sup>, NO<sub>2</sub><sup>4</sup>, O<sub>3</sub><sup>5</sup>, les PM<sub>2,5</sub><sup>6</sup> et PM<sub>10</sub><sup>7</sup> au niveau de stations situées au maximum à 30 km de l'habitation des enfants. L'existence d'une rhinite allergique était évaluée par un questionnaire précisant la présence d'un rhume des foins, d'allergie respiratoire et d'asthme dans les 12 mois précédents. Les résultats ont montré que 19,2 % des enfants présentaient un critère de rhinite allergique. Les études statistiques ont montré une association entre rhinite allergique et concentrations d'ozone sur la période estivale (OR<sup>8</sup> = 1,20 ; IC à 95 % = [1,15-1,26] par 10 ppb d'ozone), et pour les PM<sub>2,5</sub> (OR = 1,23 ; IC à 95 % = [1,10-1,38] par 10 µg/m<sup>3</sup>). L'association entre rhinite allergique et ozone persistait même si n'étaient consi-

dérés que les enfants ayant une station de surveillance de la qualité de l'air située à moins 7,5 km, ou si étaient considérées les concentrations d'ozone sur toute l'année. Trente % des enfants présentant une rhinite allergique étaient asthmatiques et l'association avec l'ozone persistait après ajustement pour l'asthme et pour la présence de fumeurs au domicile, quand celle ci était connue.

### Commentaire

Malgré quelques biais liés aux critères utilisés pour définir les rhinites allergiques (questionnaire sans tests cutanés), à l'éloignement des stations de mesure et à un manque de données sur le tabagisme environnemental, cette étude est intéressante du fait du grand nombre d'enfants inclus et par le ciblage des rhinites allergiques plutôt que de l'asthme. L'étude montre une association entre ozone et rhinite allergique qui persiste après ajustement pour les facteurs confondants.

### Association des taux d'IgE totales avec les concentrations d'ozone chez des adultes asthmatiques

Le but de l'étude de Rage *et al.* (2009) a été d'évaluer l'effet de l'exposition aux polluants sur la réponse IgE des asthmatiques. Cette étude a inclus 369 sujets asthmatiques âgés en moyenne de 37,2 ans issus de l'étude épidémiologique française EGEA (Epidemiological study on Genetics and Environment in Asthma) et a évalué l'exposition au SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> et PM<sub>10</sub> dans des périmètres de 4 km. La moyenne des IgE totales était de 161 IU/mL pour une concentration moyenne d'ozone de 44,9 µg/m<sup>3</sup>. On notait une association positive entre IgE totales et concentration d'ozone annuelle ou estivale, avec une augmentation de 19,1 % des IgE totales par 10 µg/m<sup>3</sup> d'ozone. Environ soixante quinze % de ces asthmatiques étaient atopiques<sup>9</sup>, et 36,6 % avaient été prélevés au moment de la saison pollinique. Or l'on sait que les IgE spécifiques augmentent au cours de la saison pollinique. Cependant après ajustement pour ce facteur et pour d'autres tels que le tabagisme, cette association persistait.

Ozone et maladies allergiques respiratoires: de l'association épidémiologique aux mécanismes potentiellement impliqués – Anne TSICOPOULOS

Commentaire

A l'inverse de l'étude précédente, on a peu de patients mais une excellente caractérisation des asthmatiques qui donne toute sa valeur à cette étude. De plus, il s'agit de la première étude qui a évalué l'association entre exposition à l'ozone et IgE totales chez l'homme. Si elle est confirmée, cela corroborerait les résultats obtenus dans les modèles animaux d'asthme, montrant un effet de l'ozone sur la réponse adaptative allergique.

Des variants de l'arginase sont associés à l'asthme de l'enfant et cette association dépend du niveau d'ozone ambiant et de l'atopie

Les arginases<sup>10</sup> codées par les gènes ARG1 et ARG2 sont des enzymes importantes du stress azoté, qui sont exprimées dans le poumon. Elles sont augmentées en cas d'asthme et induites en réponse aux cytokines Th2 et au stress oxydant. Une étude précédente avait montré une association d'un variant de ARG2 avec l'asthme (Li H, *et al.*, 2006). Le but de cette étude était de confirmer ces données et d'évaluer si l'exposition à la pollution influençait cette association. L'étude de Salam *et al.* (2009) a porté sur 2946 enfants âgés de 7 à 13 ans issus de l'étude Children Health Study comprenant des enfants de race blanche hispaniques et non hispaniques de 12 communautés californiennes, dans des zones présentant des niveaux de pollution différents. L'asthme était défini sur un questionnaire demandant si un asthme avait été diagnostiqué par un médecin. Les variations de ces deux gènes ont été recherchées au niveau de chaque locus<sup>11</sup> incluant la région promotrice. Les deux loci étaient significativement associés à la présence d'un asthme. En comparaison avec l'haplotype<sup>12</sup> le plus fréquent de chaque locus, un haplotype de ARG1 était associé avec une diminution de 45 % du risque d'asthme (OR = 0,55 ; IC à 95 % = [0,36-0,84]) et un haplotype de ARG2 avec une augmentation de 35 % du risque d'asthme (OR = 1,35; IC à 95 % = [1,04-1,76]). L'association ARG2 et asthme n'était pas modifiée par l'atopie ou l'exposition à l'ozone. Par contre pour ARG1, on notait une réduction de 65 % du risque d'asthme chez les patients atopiques, de 69 % chez les enfants exposés à de forts niveaux d'ozone et de 88 % chez les enfants exposés et atopiques (OR = 0,12 ; IC à 95 % = [0,04-0,43]). Une augmentation de l'activité arginase a été associée à une augmentation de l'hyperréactivité des voies aériennes dans des modèles animaux d'asthme (Maarsingh, *et al.*, 2008). On peut donc spéculer que l'haplotype protecteur ARG1 pourrait réduire l'activité arginase, alors que l'haplotype ARG2 pourrait augmenter cette activité. Il est connu que l'ozone provoque un stress oxydant, induisant l'activation de facteurs de transcription tels que NFκB<sup>13</sup>, conduisant à la production de nombreuses cytokines dont l'IL-4 qui elle-même induit l'expression d' ARG1 mais pas de ARG2

(Munder, *et al.*, 1999). Cette activation différentielle pourrait expliquer le rôle modulateur de l'atopie et de l'ozone sur les effets liés à ARG1 mais pas à ARG2.

Commentaire

Cette étude montre que des facteurs aussi bien génétiques (atopie) qu'environnementaux (concentration d'ozone) influencent différemment le risque d'asthme associé aux variants de ARG1 et de ARG2. L'association asthme et variants de l'arginase pourrait dépendre du niveau d'inflammation et de l'environnement qui sont à l'origine du stress oxydant.

Conclusion générale

L'ensemble de ces études montre que l'ozone pourrait être un facteur plus important qu'initialement pensé dans le développement des maladies allergiques, que ce soit l'asthme ou la rhinite allergique. De plus les observations réalisées dans ces études permettent de proposer des débuts d'explication quant aux mécanismes potentiellement impliqués, grâce à d'autres études *in vitro* ou *in vivo* dans des modèles animaux. L'association de données épidémiologiques génétiques et expérimentales est absolument essentielle à la compréhension des mécanismes impliqués. Ceci permettra d'envisager les moyens d'action à mettre en œuvre pour empêcher les effets délétères associés à l'exposition aux polluants. Ainsi, on pourrait envisager l'utilisation d'inhibiteurs d'arginase chez les sujets atopiques exposés à de forts niveaux d'ozone et n'ayant pas la chance d'avoir un variant ARG1 protecteur.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Allergy, Asthma, Ozone, Pollution.

Publications analysées

Parker JD, Akinbami LJ, Woodruff TJ. Air pollution and childhood respiratory allergies in the United States. *Environ. Health Perspect.* 2009 ; 117(1):140-7.  
Rage E, Jacquemin B, Nadif R *et al.* Total serum IgE levels are associated with ambient ozone concentration in asthmatic adults. *Allergy.* 2009 ; 64(1):40-6.  
Salam MT, Islam T, Gauderman WJ *et al.* Roles of arginase variants, atopy, and ozone in childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 ; 123(3):596-602:602.e1-8.

## Publications de référence

**Pénard-Morand C, Charpin D, Raheison C et al.** Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. *Clin. Exp. Allergy*. 2005 ; 35(10):1279-87.

**Hwang BF, Jaakkola JJ, Lee YL et al.** Relation between air pollution and allergic rhinitis in Taiwanese school children. *Respir. Res.* 2006 ; 7:23.

**Molfino NA, Wright SC, Katz I. et al.** Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*. 1991 ; 338(8761):199-203.

Chen LL, Tager IB, Peden DB *et al.* Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest*. 2004 ; 125(6):2328-35.

**Neuhaus-Steinmetz U, Uffhausen F, Hertz U et al.** Priming of allergic immune responses by repeated ozone exposure in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000 ; 23(2):228-33.

**Li H, Romieu I, Sienra-Monge JJ et al.** Genetic polymorphisms in arginase I and II and childhood asthma and atopy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006 ; 117(1):119-26.

**Maarsingh H, Zuidhof AB, Bos IS et al.** Arginase inhibition protects against allergen-induced airway obstruction, hyperresponsiveness, and inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008 ; 178(6):565-73.

**Munder M, Eichmann K, Moran JM et al.** Th1/Th2-regulated expression of arginase isoforms in murine macrophages and dendritic cells. *J. Immunol.* 1999 ; 163(7):3771-7.

## Revue de la littérature

**Yang IA, Fong KM, Zimmerman PV et al.** Genetic susceptibility to the respiratory effects of air pollution. *Thorax*. 2008 ; 63(6):555-63.

## Publications non sélectionnées

**Lin S, Liu X, Le LH et al.** Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children. *Environ. Health Perspect.* 2008 ; 116(12):1725-30.

Confirmation d'une incidence de l'exposition à l'ozone sur le nombre des hospitalisations pour asthme mais sur une cohorte de nouveau-nés

**Islam T, Berhane K, McConnell et al.** Glutathione-S-transferase (GST)P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax*. 2009 ; 64 :197-202.

Confirmation d'une association entre variants de GST, asthme et exposition à l'ozone utilisant la même cohorte que celle de l'étude sur les arginases.

**Rage E, Siroux V, Künzli N et al.** Air pollution and asthma severity in adults. *Occup. Environ. Med.* 2009 ; 66(3):182-8.

Mise en évidence d'une relation entre exposition à l'ozone et sévérité de l'asthme, non analysé car non disponible en full text.

## Lexique

<sup>1</sup> IgE: Immunoglobuline E (International Units/ml)

<sup>2</sup> Cytokine: Médiateur de communication inter cellulaire

<sup>3</sup> SO<sub>2</sub>: Dioxyde de soufre

<sup>4</sup> NO<sub>2</sub>: Dioxyde d'azote

<sup>5</sup> O<sub>3</sub>: Ozone

<sup>6</sup> PM<sub>2,5</sub>: Particules ayant un diamètre ≤ 2,5 microns

<sup>7</sup> PM<sub>10</sub>: Particules ayant un diamètre ≤10 microns

<sup>8</sup> OR: Odds ratio

<sup>9</sup> Atopie: Prédisposition génétique à développer une allergie

<sup>10</sup> Arginase: Enzyme hydrolysant la L – Arginine

<sup>11</sup> Locus: Emplacement sur un chromosome

<sup>12</sup> Haplotype: L'ensemble des gènes situés sur un même chromosome et dont les allèles ségrègent ensemble lors de la méiose

<sup>13</sup> NFκB: Nuclear Factor kappa -light-chain-enhancer of activated B cells: facteur permettant la transcription de gènes inflammatoires