

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

Tabac et sensibilisation allergique : les mécanismes impliqués

Période : mars 2009 à août 2009

Anne TSICOPOULOS

Inserm – Institut Pasteur de Lille U774 – Lille

Mots clés : Allergène, Allergie, Asthme, Cellules dendritiques, Epithélium, Fumée de tabac, Phosphodiesterase, Polarisation, Th₂, Récepteurs de type Toll

La fumée de tabac est un mélange complexe de plus de 5000 composants incluant du dioxyde de soufre, du dioxyde d'azote, des particules, et des hydrocarbures aromatiques polycycliques (Leikauf *et al.*, 1995). La relation entre tabac et allergie est encore controversée. Certaines études épidémiologiques ont retrouvé un lien entre tabac et asthme, en particulier chez les enfants, d'autres non. Cependant, une méta analyse récente semble confirmer cette relation (Nielsen *et al.*, 2005). Par contre, il est mieux établi que le risque de développer un asthme chez des enfants d'âge scolaire est augmenté proportionnellement à la consommation de tabac de la mère durant la grossesse (Jaakkola et Gissler, 2004). La fumée de tabac est considérée comme un cofacteur promouvant la production d'IgE⁽¹⁾, anticorps majeur de la sensibilisation allergique. Si les modèles animaux ont confirmé que l'exposition à la fumée de cigarette augmente l'asthme allergique expérimental en favorisant la production de cytokines Th₂⁽²⁾, l'éosinophilie pulmonaire, et la synthèse d'IgE (Seymour *et al.*, 1997), les mécanismes impliqués demeurent obscurs.

La fumée de cigarette facilite la pénétration de l'allergène au travers de l'épithélium respiratoire

Analyse

Cette étude de l'équipe de Valenta à Vienne (Gangl *et al.*, 2009), a évalué l'impact de la fumée de cigarette sur la pénétration trans-épithéliale d'allergènes majoritairement impliqués dans les réactions allergiques, notamment acarien, pollen de graminées et pollen de bouleau. En utilisant un système *in vitro* de culture d'une lignée de cellules épithéliales humaines, ils montrent que l'exposition à la fumée de cigarette à différentes concentrations, entraîne une diminution de la résistance trans-épithéliale, ce qui favorise la pénétration des allergènes au travers de cet épithélium. Cet effet est observé pour de faibles concentrations de fumée de cigarette, en relation avec un endommagement de la barrière épithéliale. La quantité d'allergène qui passe est physiologiquement pertinente, car capable d'induire une histamino-libération par des basophiles circulants.

Commentaire

Dans cette étude, les auteurs ont voulu se rapprocher au plus près des quantités de nicotine qui sont effectivement inhalées par l'Homme.

Les concentrations qui induisent l'effet épithélial observé, sont identiques à celles retrouvées chez le fumeur au niveau plasmatique. Cette étude pourrait en partie expliquer

les observations faites dans les modèles animaux, d'une sensibilisation accrue aux allergènes respiratoires après exposition à la fumée de cigarette.

L'inhalation concomitante de fumée de cigarette et de protéine par aérosol active les cellules dendritiques et induit une inflammation allergique des voies aériennes de façon TLR indépendante

Analyse

Un autre mécanisme qui a été évoqué pour l'effet de la fumée de cigarette sur le développement de réactions allergiques est son effet adjuvant de la réponse Th₂. Dans cette étude de Robays *et al.* (2009), les auteurs utilisent un modèle *in vivo* d'induction d'asthme allergique sans pré-sensibilisation, simplement en adjoignant à une nébulisation d'ovalbumine⁽³⁾ une exposition à la fumée de cigarette. Ils montrent que les DC⁽⁴⁾, qui sont des cellules présentatrices d'antigène professionnelles capables d'orienter la réponse immune lymphocytaire, ont une capacité accrue à capturer l'allergène, et à le transporter au niveau des ganglions drainant le poumon lorsque cet allergène est associé à une exposition à la fumée de cigarette. Ils constatent une augmentation de la maturation et de l'activation de ces cellules, ainsi qu'une baisse d'une sous-population particulière de DC les DC plasmacytoïdes, qui sont elles impliquées dans la tolérance aux allergènes.

La fumée de cigarette contient de l'endotoxine, molécule capable d'activer le système immunitaire inné en se fixant au récepteur de reconnaissance le TLR4⁽⁵⁾, récepteur pouvant moduler les réactions allergiques. Les auteurs ont donc évalué l'effet d'une absence de ce récepteur sur le développement de la réponse allergique pulmonaire lors de l'exposition à la fumée de cigarette. De façon surprenante, la réponse n'est pas abolie montrant donc que l'effet de la fumée de cigarette est indépendant de l'activation du TLR4. Elle est également maintenue chez des souris déficientes en un composant commun de la signalisation d'autres TLR, le MyD88⁽⁶⁾.

Commentaire

Cet article intéressant confirme dans un modèle animal l'effet adjuvant de la fumée de cigarette qui passe par une activation accrue des DC vis-à-vis de l'allergène. En revanche, le composant responsable de cet effet reste inconnu, l'hypothèse de l'endotoxine et d'autres composants activant les TLR n'ayant pas été confirmée.

Ces données montrent qu'il y a encore beaucoup de voies à explorer pour arriver à comprendre l'effet potentialisateur de l'environnement sur la physiopathologie des maladies allergiques.

L'exposition maternelle au tabagisme sensibilise le poumon avec induction de l'isoenzyme de la phosphodiesterase et exacerbation des réponses Th2

Analyse

L'exposition au tabac pendant la grossesse est associée à un risque accru d'asthme dans l'enfance, mais les mécanismes sont encore inconnus. **Singh et al. (2009)** ont mis au point un modèle d'exposition à la fumée de tabac de souris gestantes et de sensibilisation à un allergène de la progéniture. Ils montrent que l'exposition pré et néonatale au tabac seul induit une AHR⁽⁷⁾ dépendant de la PDE4⁽⁸⁾. Quand les souriceaux sont sensibilisés à un allergène, il y a un emballement de la réaction allergique inflammatoire pulmonaire, notamment de l'éosinophilie, des cytokines Th2 de la réponse IgE et de l'AHR, par rapport aux souriceaux sensibilisés mais n'ayant pas eu d'exposition au tabac pendant la gestation. Chez les souriceaux exposés au tabac et sensibilisés à l'allergène, un antagoniste de la PDE4 inhibe l'AHR par un effet d'inhibition des récepteurs broncho constricteurs muscariniques⁽⁹⁾, mais pas l'inflammation pulmonaire Th2 et la synthèse d'IgE.

Commentaire

Cette étude montre que le potentiel de la fumée de tabac à induire le développement d'une AHR est établi pendant la période de gestation, mais que la pleine expression de la réponse inflammatoire allergique nécessite la sensibilisation

aux allergènes après la naissance. Cependant les mécanismes impliqués ne sont toujours pas élucidés en ce qui concerne la potentialisation secondaire de la réponse allergique.

CONCLUSION GÉNÉRALE

De plus en plus d'études épidémiologiques semblent confirmer la relation entre tabac et allergie. Les modèles animaux confirment également cette relation et permettent l'évaluation des mécanismes sous jacents. Ces trois études montrent qu'une partie des mécanismes impliqués comprend un effet délétère de la fumée de tabac sur l'épithélium respiratoire qui va permettre une pénétration accrue des allergènes, leur capture accrue par les DC, et une sensibilisation accrue. Dans ce contexte il est à noter qu'une autre étude récente a montré qu'un des médiateurs essentiels qui pourrait être impliqué au niveau épithélial serait la TSLP⁽¹⁰⁾, qui est un puissant médiateur pro Th2 produit par l'épithélium et induit par la fumée de tabac (Nakamura *et al.*, 2008).

Dans le contexte de la controverse sur le développement de l'allergie, une autre étude récente indique que dans un modèle animal, si l'exposition à la fumée de cigarette est réalisée en même temps que l'exposition à l'allergène, il y a une forte augmentation des réactions allergiques pulmonaires par un effet adjuvant alors que lorsque l'exposition à la fumée de tabac est réalisée après établissement de l'asthme allergique, on a une atténuation de ces réponses (Trimble *et al.*, 2009). Il est fondamental dans les années à venir de discriminer certaines situations à risque, en s'aidant des modèles animaux, afin de pouvoir mettre en place des mesures préventives appropriées.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Allergy, Asthma, Cigarette smoke, Pollution.

Publications analysées

Gangl K, Reininger R, Bernhard D et al. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy*. 2009; 64(3):398-405.

Robays LJ, Lanckacker EA, Moerloose KB et al. Concomitant inhalation of cigarette smoke and aerosolized protein activates airway dendritic cells and induces allergic airway inflammation in a TLR-independent way. *J. Immunol.* 2009; 183(4):2758-66.

Singh SP, Mishra NC, Rir-Sima-Ah J et al. Maternal exposure to secondhand cigarette smoke primes the lung for induction of phosphodiesterase-4D5 isozyme and exacerbated Th2 responses: rolipram attenuates the airway hyperreactivity and muscarinic

Tabac et sensibilisation allergique : les mécanismes impliqués

Anne TSICOPOULOS

receptor expression but not lung inflammation and atopy. *J. Immuno.* 2009; 183(3):2115-21.

Revue de la littérature

Baena-Cagnani CE, Gómez RM, Baena-Cagnani R et al. Impact of environmental tobacco smoke and active tobacco smoking on the development and outcomes of asthma and rhinitis. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 9(2):136-40

David P, Dunsford D, Lu J et al. Animal models of smoke inhalation induced injuries. *Front. Biosci.* 2009; 14:4618-30.

Robays LJ, Maes T, Joos GF et al. Between a cough and a wheeze: dendritic cells at the nexus of tobacco smoke-induced allergic airway sensitization. *Mucosal Immunol.* 2009; 2(3):206-19.

Stämpfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9(5):377-84.

Wallace J. The respiratory effects of tobacco smoke exposure on the fetus and child. *S. D. Med.* 2009; Spec No:11-2.

plus en faveur de la relation tabac asthme sur un terrain génétique particulier.

Heidenfelder BL, Reif DM, Harkema JR et al. Comparative microarray analysis and pulmonary changes in Brown Norway rats exposed to ovalbumin and concentrated air particulates. *Toxicol. Sci.* 2009; 108(1):207-21.

Étude par microarrays des différences génétiques entre animaux exposés à des particules avec allergène ou allergène seul. Étude intéressante mais avec des résultats pour l'instant globaux avec nécessité d'étendre les résultats sur le plan fonctionnel.

Shankardass K, McConnell R, Jerrett M et al. Parental stress increases the effect of traffic-related air pollution on childhood asthma incidence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009; 106(30):12406-11.

Étude épidémiologique montrant que les enfants soumis à un stress parental important sont plus susceptibles aux effets de la pollution liée au trafic automobile et au tabagisme in utero sur le développement de l'asthme. Première étude du genre à confirmer.

Publications de référence

Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am. J. Public Health.* 2004; 94(1):136-40.

Leikauf GD, Kline S, Albert RE et al. Evaluation of a possible association of urban air toxics and asthma. *Environ. Health Perspect.* 1995; 103 Suppl 6:253-71.

Nakamura Y, Miyata M, Ohba T et al. Cigarette smoke extract induces thymic stromal lymphopoietin expression, leading to T(H)2-type immune responses and airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122(6):1208-14.

Nielson GD, Olsen O, Larsen ST et al. IgE-mediated sensitization, rhinitis and asthma from occupational exposures: Smoking as a model for airborne adjuvants? *Toxicology.* 2005; 216(2-3):87-105.

Seymour BW, Pinkerton KE, Friebertshauser KE et al. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *J. Immunol.* 1997; 159(12):6169-75.

Trimble NJ, Botelho FM, Bauer CMT et al. Adjuvant and anti-inflammatory properties of cigarette smoke in murine allergic airway inflammation. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2009; 40(1):38-46.

Publications non sélectionnées

Keil T, Lau S, Roll S et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy.* 2009; 64(3):445-51.

Étude épidémiologique montrant que le tabagisme régulier chez la mère augmente le risque de sensibilisation allergique et de symptômes d'asthme pendant les 10 premières années mais uniquement chez les enfants de parents allergiques. Une étude de

Lexique

- (1) IgE : immunoglobuline de type E : anticorps caractéristique notamment de la sensibilisation allergique.
- (2) Th2 : lymphocyte T effecteur de type helper 2, producteur d'IL-5 et IL-5.
- (3) Ovalbumine : protéine de l'œuf.
- (4) DC : cellule dendritique.
- (5) TLR4 : récepteur de type Toll n° 4.
- (6) MyD88 : facteur de différenciation myéloïde 88.
- (7) AHR : hyperréactivité des voies aériennes.
- (8) PDE4 : phosphodiesterase de type 4.
- (9) Récepteurs bronchoconstricteurs muscariniques : récepteurs nerveux permettant la contraction des bronches.
- (10) TSLP : Thymic stromal Lympho Poietin : médiateur pro Th2.