

# POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE ET ALLERGIES

## Pr Denis Charpin

Coordinateur de l'Unité de pneumologie  
Hôpital de la Timone, Marseille

Président de l'Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA)

Au cours de l'année 2018 ont été publiés des articles qui plaident en faveur du rôle causal de l'exposition aux polluants atmosphérique dans l'incidence de l'asthme, tant chez l'enfant que chez l'adulte. Une autre étude suggère que l'équipement génétique en enzymes antioxydants module cette action. Les mécanismes génétiques et épigénétiques ont également été étudiés. Après exposition prolongée de souris à des échantillons de polluants issus du trafic urbain, il a été observé une expression accrue dans les tissus pulmonaires, de gènes intervenant dans la régulation de la réponse inflammatoire, de la réponse allergique et de la cancérogénèse bronchique. Enfin, chez l'enfant asthmatique l'exposition aux polluants atmosphériques pourrait s'accompagner d'un possible effet épigénétique.

## Association entre exposition aux polluants et apparition de la maladie asthmatique

L'association entre fluctuations des taux de polluants atmosphériques et activité de l'asthme est bien établie. Par contre, le rôle de l'exposition aux polluants dans l'apparition de la maladie reste controversé. Dans l'étude de Rice *et al.* [1] une cohorte de naissance a été mise en place de 1999 à 2002 pour éclairer cette question. L'étude a inclus 1522 enfants de la région de Boston.

L'estimation de l'exposition aux polluants atmosphériques s'est appuyée :

- d'une part sur la géolocalisation des logements occupés successivement par l'enfant et la distance séparant le logement des voies à grande circulation, ce qui a permis d'estimer l'exposition au noir de carbone ;
- d'autre part sur l'estimation de l'exposition aux PM<sub>2,5</sub> basée sur les observations satellitaires et l'occupation des sols.

L'état de santé respiratoire de l'enfant a été apprécié grâce à un questionnaire posé à la mère, portant sur :

- la survenue précoce d'asthme ou de « bronches réactives » (posé à l'âge de 3-5 ans) ;

- des sibilances récurrentes durant la petite enfance (sibilances au cours des 12 derniers mois l'âge de 3-5 ans et sibilances à l'âge d'un an et de 2 ans) ;
- l'asthme au cours de la vie (diagnostic médical d'asthme établi depuis l'enfance au questionnaire posé à l'âge de 7-10 ans) ;
- l'asthme actuel (asthme au cours de la vie et prise de médicaments antiasthmatiques au cours des 12 derniers mois lors du questionnaire à 7-10 ans).

L'analyse statistique a évalué l'association entre exposition et indicateurs de santé respiratoire, après prise en compte de facteurs de confusion potentiels : sexe, âge, race, antécédents asthmatiques familiaux, allaitement maternel, poids de naissance, bronchiolite dans l'enfance, tabagisme passif, revenus de la famille, scolarisation des parents, saison de naissance.

L'analyse des données met en évidence une association entre la proximité des axes routiers, indicateur de l'exposition au noir de carbone et l'exposition aux PM 2,5 et le risque d'asthme ou de bronches réactives précocement (3-5 ans), avec courbe dose-effet. L'exposition cumulée joue davantage que l'exposition au cours de la première année de vie. Le risque d'asthme à l'âge de 7-10 ans était associé à la proximité du logement des axes à grande circulation avec un risque multiplié par 3 pour les enfants vivant à moins de 100 mètres de ces axes par rapport aux enfants vivants à plus de 400 mètres. D'une manière générale, ces associations sont plus fortes chez les filles que chez les garçons et plus nettes dans la petite enfance qu'à l'âge de 7-10 ans, peut-être parce que les enfants plus jeunes restent dans le même logement et que leur exposition est plus homogène que celle d'enfants plus âgés qui peuvent avoir déménagé. La survenue de sibilances chez les plus jeunes peut être témoin d'une inflammation bronchique survenant sur des bronches de plus petit calibre.

## Rôle des polluants atmosphériques dans l'apparition et la pérennisation de l'asthme

Le rôle des polluants atmosphériques comme modulateur de symptômes chez l'asthmatique est bien établi. Une question plus difficile est de connaître son rôle dans l'apparition et la pérennisation de l'asthme.

Les études de cohortes de naissance apportent des arguments dans ce sens. Chez l'adulte, l'article de Bowatte *et al.* [2] fournit des arguments convaincants. Cet article s'appuie sur une étude de cohorte établie en 1968 et à partir de laquelle les auteurs ont considéré le devenir des personnes à partir de l'âge de 45 ans, puis aux âges de 50 et 53 ans. L'apparition et la persistance de l'asthme sont évaluées au regard de l'exposition chronique aux polluants atmosphériques appréciée soit par la mesure du NO<sub>2</sub>, meilleur indicateur de la circulation automobile, soit à partir d'un indicateur indirect, la distance séparant le domicile des voies à grande circulation.

L'étude a été menée par un groupe de chercheurs australiens et se nomme la « Tasmanian Longitudinal Health Study ». De l'âge de 50 à 53 ans, 3,5 % des participants ont développé de l'asthme. Ceux qui résidaient à moins de 200 mètres d'une voie à grande circulation avaient un odds-ratio <sup>1</sup> ajusté de 5,20 (IC à 95 % : 1,07-25,4) de voir apparaître de l'asthme, par rapport à ceux qui habitaient à plus de 200 m. Par ailleurs, 13,2 % avaient un asthme persistant. Le risque de voir persister cet asthme était multiplié par 5,21 (IC 95 % : 1,54-17,6) chez ceux qui habitaient à moins de 200 m d'une voie à grande circulation par rapport aux personnes habitant plus à distance.

1 Équivalent d'un risque relatif

Cette étude apporte donc des arguments en faveur du rôle causal d'une exposition à la pollution urbaine de fond sur l'apparition et la pérennisation de l'asthme de l'adulte.

### Interactions gènes - environnement

L'étude australienne de Dai *et al.* [3] présente une revue de la littérature sur le sujet des interactions gène-environnement appliqué à l'influence des aéro-contaminants sur la fonction respiratoire et l'allergie en fonction des polymorphismes génétiques portant sur les enzymes antioxydants.

Le groupe de gènes jouant un rôle prédominant est celui des Glutathion-S-transférases (GST) qui sont des enzymes de détoxification incluant les classes GSTM1, GSTP1 et GSTT1. Ces enzymes représentent la première ligne de défense vis-à-vis du stress oxydatif par le truchement de la protection qu'ils confèrent aux cellules vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène (ERO). Ces ERO sont impliquées dans des processus biologiques complexes, dont la sensibilisation allergique et la physiopathologie de l'asthme allergique. Les gènes GSTM1 et GSTT1 ont des allèles nuls qui n'ont plus ou beaucoup moins d'activités enzymatiques antioxydantes. Les auteurs se sont attachés à faire une revue systématique des études recherchant une interaction entre la pollution domestique et les gènes GST sur la fonction respiratoire et l'allergie.

L'article a pu rassembler 22 études dont 16 portent sur l'allergie (14 sur les sifflements ou l'asthme) et 6 sur la fonction respiratoire. Du fait de l'hétérogénéité des données, il n'a pas été possible de faire une méta-analyse. Dans 19 de ces 22 études, les informations étaient recueillies par questionnaire, dans les 3 autres par mesurages (cotinine plasmatique et surface occupée par des moisissures).

17 des 22 études retrouvent une interaction gène/environnement sur l'impact sanitaire représenté par l'existence d'une maladie allergique ou la dégradation de la fonction respiratoire. Les études pédiatriques sont plus souvent positives.

Au total, les sujets porteurs d'allèles tels que GSTM1 nul, GSTT1 nul et GSTP 105 val sont plus à risque de voir apparaître un asthme ou d'avoir une dégradation de leur fonction respiratoire lorsqu'ils sont exposés aux aéro-contaminants, notamment au tabagisme.

### Exposition aux polluants atmosphériques et mécanismes de réactions allergiques

L'étude expérimentale animale de Jie Yang *et al.* [4] a eu pour but d'évaluer les mécanismes de survenue de lésions inflammatoires, d'allergie et de cancérogénèse après exposition prolongée aux polluants atmosphériques. 3 lots de souris ont été exposés durant 4 semaines à 3 types d'environnement : celui d'un laboratoire universitaire, celui d'un parking (localisé à Guangzhou) où la pollution prédominante est de type particulaire (PM<sub>2,5</sub> µm) et celle d'un parking (localisé à Foshan) à la pollution gazeuse (CO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>) prédominante.

Une réaction de type allergique immédiate plus élevée a été observée chez les souris ayant séjourné dans le parking des 2 villes par rapport à celles qui se trouvaient dans le laboratoire. L'exposition aux polluants dans les parkings des 2 villes considérées a par ailleurs stimulé l'expression des gènes commandant la réponse inflammatoire, la réponse allergique et carcinologique.

Enfin, dans l'article de Prunicki *et al.* [5], l'exposition d'enfants à un taux élevé d'hydrocarbures aromatiques polycycliques est associée à des modifications épigénétiques (augmentation de la méthylation des régions transcriptionnelles du locus Foxp3, marqueur des cellules T-régulatrices qui jouent un rôle déterminant dans le maintien de la tolérance immunitaire). De plus, cette méthylation accrue s'accom-

pagne d'une diminution de l'expression de l'Interleukine 10 (IL-10), une cytokine anti-inflammatoire. Ces modifications sont plus marquées chez l'enfant asthmatique. L'exposition aux oxydes d'azote est aussi associée à une diminution de l'IL-10 et l'exposition aux particules diesel à une augmentation de la méthylation des sites Foxp3.

Ces modifications qui perdurent dans le temps pourraient intervenir dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme par un mécanisme épigénétique et pourraient par ailleurs représenter un marqueur utilisable en clinique dans le diagnostic de l'asthme.

**Liens d'intérêt :**

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le texte publié.

**Bibliographie**

- [1] Rice MB *et al.* Lifetime air pollution exposure and asthma in a pediatric birth cohort, *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141 (5): 1932-1934
- [2] Bowatte G *et al.* Traffic-related air pollution and development and persistence of asthma and low lung function. *Env Int* 2018; 113: 170-176
- [3] Dai *et al.* Do glutathione S-transferase genes modify the link between indoor air pollution and asthma, allergies and lung function? A systematic review, *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018 Mar 20;18(3):20. doi: 10.1007/s11882-018-0771-0
- [4] Yang J, Yu Z, Ding H, Ma Z. Changes in gene expression in lungs of mice exposed to traffic-related air pollution. *Mol Cell probes* 2018 ; 39 : 33-40
- [5] Prunicki M *et al.* Exposure to NO<sub>2</sub>, CO, and PM<sub>2.5</sub> is linked to regional DNA methylation differences in asthma. *Clin Epig* 2018; 10:2 DOI 10.1186/s13148-017-0433-4