

Pollution atmosphérique et atopie

Atmospheric pollution and atopie

Professeur Denis CHARPIN (*)

RÉSUMÉ

L'augmentation de la prévalence des maladies allergiques respiratoires pourrait être en relation avec la facilitation de la sensibilisation aux allergènes en présence de polluants atmosphériques. Les pollens recueillis dans des zones polluées ont un contenu protéique et allergénique modifié. Chez l'animal, la pré-exposition à des concentrations élevées de SO_2 , NO_x et polluants diesel facilite la sensibilisation à l'allergène. Chez l'homme, la réponse au test de provocation allergénique est exacerbée après pré-exposition à SO_2 , NO_2 et ozone. Les études épidémiologiques comparant prévalence de l'atopie en milieu urbain et rural mettent en évidence un surcroît d'atopie en milieu urbain. Aucune enquête ne permet toutefois d'attribuer cette différence à la pollution urbaine. Elle est plus probablement en relation avec le mode de vie urbain en général. Les enquêtes réalisées en Allemagne mettent en évidence une prévalence double de l'atopie et des maladies allergiques respiratoires comme le rhume des foins et l'asthme en ex-Allemagne de l'Ouest. Il est possible que le mode de vie occidental, comportant à la fois un défaut de stimulation microbienne dans la petite enfance et un excès de contacts allergéniques, puisse expliquer ces différences.

ABSTRACT

One possible explanation to account for the current increase in prevalence of respiratory allergic diseases lies in the facilitating influence of air pollutants. Pollen grains collected in polluted areas could enclose a higher allergenic content. In vitro exposure of pollen grains to current levels of air pollutants can induce a change in protein and allergenic content. Animal experiments demonstrate that pre-exposure to high levels of SO_2 , NO_x and diesel-exhaust particulates enhances specific responses to inhaled or intra-peritoneally administered pollutants. In humans, few studies have been performed. They also suggest an increased response to allergenic challenge after pre-exposure to a moderate concentration of SO_2 , NO_2 and Ozone. Epidemiological surveys comparing prevalence of atopy in urban vs rural settings usually demonstrate a higher prevalence in the former. However no survey can attribute this difference to urban pollutants. It is rather due the overall difference in daily living conditions. Comparative studies performed in groups of schoolchildren living in former East and West Germany show a two-fold higher prevalence of atopy and atopic diseases such as hay fever and asthma in former West Germany. It is hypothesized that the western way of life, including a lower rate of recurrent early childhood infections and a higher allergenic exposure could explain those differences.

De nombreux travaux épidémiologiques, parmi lesquels les plus convaincants sont les enquêtes transversales répétées sur des populations comparables, ont mis en évidence une augmentation rapide de la prévalence des maladies allergiques respiratoires, notamment de l'asthme [15]. L'asthme se définit par la survenue de crises d'étouffement survenant au repos, le plus souvent le soir et la nuit, accompagnées de perception de sifflements dans la poitrine. D'autres symptômes, tels qu'une toux sèche prolongée sur plusieurs mois ou années ou des épisodes de bronchite avec oppression respiratoire et perception de sifflements thoraciques, peuvent correspondre à des formes atypiques d'asthme. Globalement la fréquence de l'asthme et de la rhinite allergique semble avoir doublé au cours des 20 dernières années. A côté

ou en synergie avec les facteurs de risque spécifiques (allergènes) le rôle des facteurs non-spécifiques (irritants) dans la genèse de cette augmentation de fréquence a été soulevé. Parmi ces derniers figurent les polluants atmosphériques dont la concentration s'est, pour certains du moins, élevée durant ces dernières années. Dans cette mise au point, nous passerons en revue les données in vitro, puis les résultats des études expérimentales animales puis humaines, enfin les données épidémiologiques rassemblées sur ce thème. « Atopie » signifie littéralement étrange. Le fait étrange dans cette condition réside dans la sensibilisation allergique de certains individus, qualifiés d'atopiques, vis-à-vis de substances aéroportées très communes et ubiquitaires telles que les pollens ou les acariens de la poussière de maison. Nous considérerons comme « atopie » la réponse IgE-spécifique telle qu'on peut la mettre en évidence par la mesure des IgE spécifiques circulantes ou la réalisation de tests cutanés vis-à-vis des allergènes banals de l'environnement [34].

(*) Service de Pneumologie-Allergologie, Hôpital Nord, Marseille.

I. Données in vitro

Dans la littérature botanique, on retrouve (voir en 41 une revue générale) de nombreuses études consacrées à l'influence expérimentale des polluants atmosphériques sur la reproduction sexuée des plantes supérieures. Les polluants affectent d'une part les organes reproducteurs ralentissant la germination et la croissance du tube pollinique, d'autre part la croissance de la plante et donc, in fine, le rendement des cultures. On dispose par contre de peu d'informations sur l'influence des polluants sur la quantité et la qualité de pollens produits.

Jilek et collaborateurs [18] ont récolté au mois d'avril dans 2 quartiers de Vienne (Autriche), l'un soumis à un trafic routier intense, l'autre étant un parc public et deux petites villes du sud de l'Autriche des pollens et des feuilles de bouleaux. Le contenu en allergène Bet v.1., exprimé en pourcentage d'allergène par rapport au contenu protéique soluble du pollen était maximum dans le centre ville de Vienne soumis à la pollution automobile, et comportant une pollution importante par les oxydes d'azote (NO_x). L'équipe d'immuno-allergie de l'Institut Pasteur de Paris [33] a procédé à l'exposition contrôlée de grains de dactyle aux gaz d'échappement automobile. La détectabilité de certains allergènes de points isoélectriques neutres et basiques a diminué par rapport à des pollens contrôles. Behrendt et collaborateurs observent aussi par la technique d'immunoblot des déléctions de bandes après exposition de pollen de dactyle à un extrait de particules atmosphériques [4]. Récemment, Hjelmroos et collaborateurs [16] ont retrouvé par électrophorèse isoélectrique et contre immuno-électrophorèse des résultats opposés, à savoir que le nombre de bandes de protéines et d'allergènes du pollen de bouleau était supérieur quand le pollen était recueilli en zone polluée. L'équipe de H. Behrendt a recueilli des grains de pollen dans 4 zones de pollution contrastée de la région Rhin-Nord-Westphalie [3]. Les grains provenant de zones polluées montrent à leur surface des agrégats particuliers. L'incubation de pollens propres avec des extraits de poussière atmosphérique fine entraîne un relargage de matériel protéique à partir du grain de pollen d'autant plus important que l'extrait de poussière est plus concentré. Une autre étude allemande [39] suggère par ailleurs qu'un grain de pollen exposé aux polluants (NO_2 , SO_2 et O_3) libère davantage de protéines et que ces grains de pollen sont capables d'induire un relargage d'histamine à partir de leucocytes de patients allergiques plus important que des grains de pollen contrôles.

Au total, l'exposition des grains de pollens aux polluants pourrait augmenter leur contenu protéique et allergénique et faciliter leur sortie du grain. Mais, ces allergènes ont-ils un pouvoir immunogénique accru ?

II. Données expérimentales

1. Chez l'animal

Ces études ont l'intérêt de pouvoir mettre en jeu des polluants à forte concentration et d'évaluer le rôle propre de chaque polluant. Les résultats obtenus sont toutefois difficilement extrapolables à l'homme, en raison précisément des concentrations de polluants utilisées et des différences d'espèce.

Une excellente synthèse des études expérimentales effectuées chez l'animal a été réalisée par Molino et collaborateurs [27]. Le tableau I inspiré de cette revue générale résume les études publiées sur le sujet au cours des 20 dernières années. Les études du groupe de Matsumura [23, 24, 25] montrent que l'exposition répétée de cobayes à l'inhalation d'ozone ou d'oxydes d'azote favorise la sensibilisation et la réaction anaphylactique à l'ovalbumine. Ces auteurs ont montré que l'absorption de l'antigène et sa rétention intrapulmonaire étaient augmentées par l'exposition aux polluants. Osebold et collaborateurs mettent en évidence chez des souris exposées à l'ozone, une augmentation dans les sécrétions bronchiques d'IgA sécrétoires et de sérum-albumine. Cette augmentation est interprétée comme le témoin d'une perte de l'intégrité de la membrane basale [32]. Dans une autre expérimentation, ils montrent la survenue d'anaphylaxie chez des souris soumises à des aérosols d'albumine après exposition à l'ozone ou au dioxyde de soufre et une synergie d'action entre ces 2 polluants [20]. Biaggini [1] rapporte une expérimentation proche de la pathologie humaine dans laquelle il a exposé des primates à de l'ozone et des sels de platine. Il observe une sensibilisation cutanée au platine et une hyperactivité bronchique à la métacholine et au platine. Enfin, une série d'expérimentations a été conduite par le groupe japonais de Miyamoto et Murakana [28, 38] chez des souris exposées à l'inhalation de poussières issues de moteur diesel. Ce polluant mérite une attention toute particulière au Japon où le nombre de véhicules diesel est passé de 15 000 en 1951 à plus de 5 millions en 1983. Ces auteurs ont évalué la réponse IgE spécifique à l'injection intra-péritonéale ou à l'inhalation d'ovalbumine de souris pré-exposées ou non au polluant. Ils retrouvent une potentialisation de la réponse IgE spécifique chez les souris exposées, comme on la rencontre chez les souris ayant reçu une injection d'immunoabsorbant, l'hydroxyde d'alumine (Fig. 1). Les particules des émissions diesel ont, en microscopie à balayage, un aspect très contourné avec une très large surface pouvant permettre la fixation d'autres aérocontaminants, dont peut-être des allergènes.

Tableau I.

Etudes montrant une potentialisation de la réponse à l'antigène après exposition aux polluants.

Overview of animal experiments exemplifying the synergistic effect of the pre-exposure to various pollutants and allergenic exposure (adapted from reference 10).

Référence N°	Année de publication	Espèce animale	Polluant	Antigène	Résultat
1	1967	souris	ozone	streptocoque	Résistance à l'infection diminuée
2	1970	cobaye	ozone	albumines	↗ Sensibilisation ↗ absorption
3	1970	cobaye	NO ₂ et SO ₂	albumines	Anaphylaxie
4	1970	cobaye	NO ₂ et SO ₂	albumines	
5	1979	souris	ozone	ovalbumine	↗ Sécrétion IgA sécrétoires
6	1980	souris	ozone et SO ₂	ovalbumine	Potentialisation de la réponse à l'allergène. Synergie entre polluants
7	1981	souris	ozone	ovalbumine	↗ Cellules à IgE ↗ Sensibilisation
8	1983	mouton	ozone	ascaris suum	↗ Réponse à l'antigène
9	1986	primates	ozone	sels de platine	↗ Sensibilité cutanée et bronchique à la métacholine et au platine
10	1986	souris	diesel	ovalbumine	↗ Production d'IgE
11	1987	souris	diesel	ovalbumine	↗ Production d'IgE
12	1988	cobaye	SO ₂	ovalbumine	↗ Réponse bronchique à l'allergène
13	1989	souris	diesel	pollen de cèdre du Japon	↗ Réponses immune
14	1990	chien	ozone	ascaris suum	↗ Réponse bronchique à la métacholine et à l'antigène

2. Chez l'homme

De nombreuses études ont été réalisées sur des cellules de lavages broncho-alvéolaires *in vitro* ou *in vivo* sur ces mêmes cellules ou sur des modifications éventuelles de la réactivité bronchique non spécifique après exposition aux polluants. Ces études montrent pour des expositions en général bien supérieures à taux mesurés en milieu urbain, une altération de l'épithélium bronchique, une réponse cellulaire alvéolaire de type inflammatoire avec libération de cytokines telles que l'IL-6, l'IL-8 et le GM-CSF.

Toutefois, ces études ne concernent pas, à proprement parler, la relation pollution et atopie. Seules 3 études récentes méritent d'être citées dans ce chapitre. La première [26] a consisté à effectuer un test de provocation allergénique, précédé ou non d'une exposition à l'ozone, chez un groupe d'asthmatiques allergiques. Les asthmati-

ques ont été exposés pendant 1 heure à 0,12 ppm d'ozone, soit une concentration qu'on peut rencontrer en été au pourtour des grandes agglomérations. Globalement, la dose d'allergène nécessaire pour obtenir une chute de 20 % du VEMS (PD20) est diminuée de moitié chez les asthmatiques préalablement exposés à l'ozone (Fig. 2). Jorres et collaborateurs [19] ont effectué le même type de protocole avec exposition à 0,25 ppm d'ozone pendant 3 heures ou air filtré et aboutit aux mêmes conclusions. Rusznak et collaborateurs [37] ont pré-exposé des sujets asthmatiques et allergiques aux acariens avant un test de provocation spécifique. La pré-exposition consistait en l'inhalation pendant 6 heures d'air filtré, ou de NO₂ à 0,4 ppm, ou de SO₂ à 0,2 ppm ou d'une combinaison de ces 2 polluants. Avec ce dernier mélange, la PD20 était réduite de 60 %, traduisant une accentuation de la réactivité bronchique spécifique. Par contre, les modifications spirométriques observées n'étaient pas statistiquement significatives.

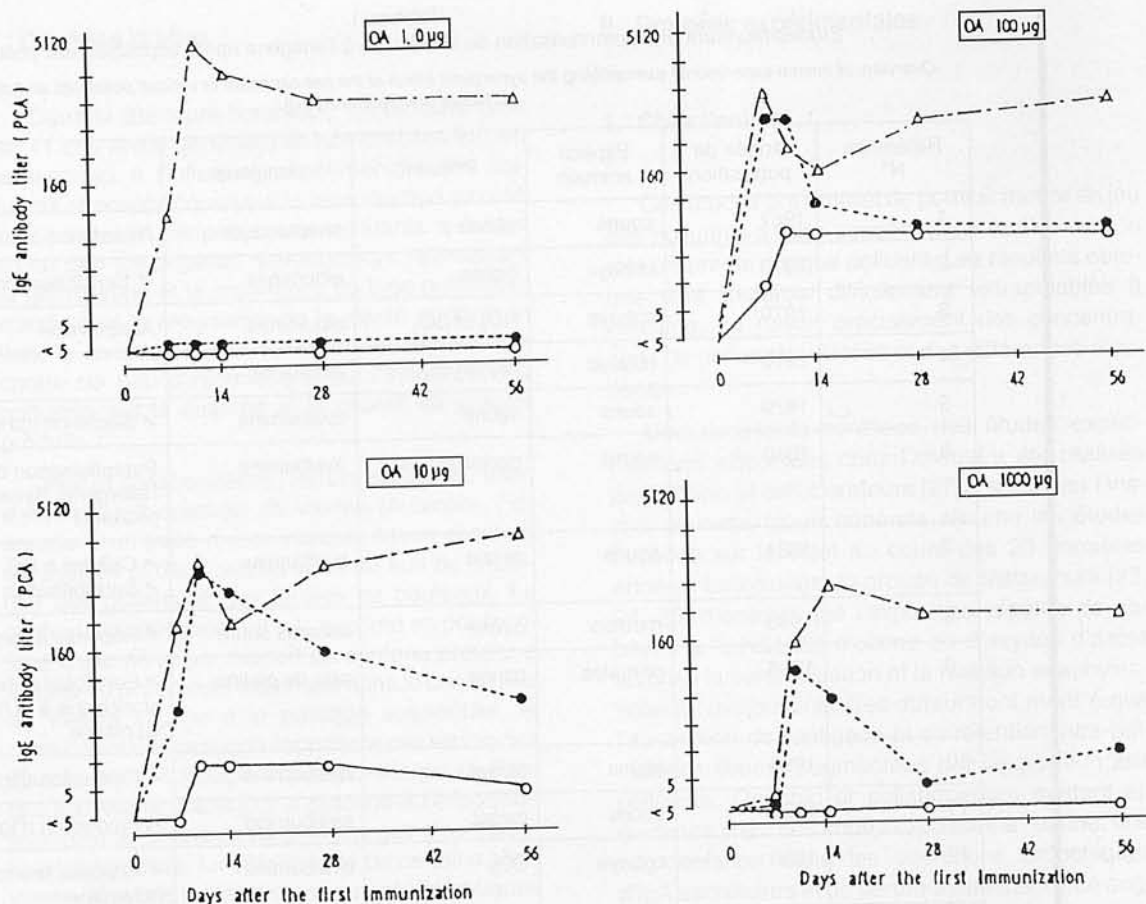


Figure 1.

Mesure des anticorps anti-ovalbumine dans le sérum de souris après injection intra-péritonéale d'ovalbumine à différentes concentrations (courbe reliant les points creux). La même expérience a été reproduite après injection intra-péritonéale d'un mélange d'ovalbumine et de particules diesel (courbe reliant les points pleins) et injection d'ovalbumine et d'hydroxyde d'alumine (immuno-adsorbant) (courbe reliant les triangles). voir référence 38. Reproduit avec l'autorisation du Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Levels of specific IgE against ovalbumin after intra-peritoneal injections of ovalbumin at various concentrations (curve with circled symbols). The same experiment has been performed after injecting both ovalbumin and diesel-exhaust particulates (curve with dotted symbols) or ovalbumin and an immuno-adsorbent, alumine hydroxide (curve with triangle symbols). See reference 38 (Reproduction with permission of the Journal of Allergy and Clinical Immunology).

III. Données épidémiologiques

L'extrapolation aux populations humaines des résultats obtenus sur les grains de pollen et en expérimentation animale ou humaine est excessive, du moins prématurée. Certains auteurs affirment que l'augmentation de la prévalence de l'allergie est à mettre en relation avec l'augmentation de la pollution atmosphérique. Le terme « allergie » s'applique dans l'esprit de ces auteurs, aux symptômes tels que rhinite et asthme, et non pas à l'atopie au sens strict [34]. Quelles sont les relations entre pollution et atopie, avec les différentes acceptions de ce terme ? Les enquêtes réalisées peuvent se diviser en 2 groupes : les premières comparent la prévalence des symptômes respiratoires et de l'atopie en ville et à la campagne ou

dans des quartiers à pollution contrastée d'une même ville. Les secondes comparent la prévalence des symptômes respiratoires et de l'atopie cutanée dans les pays d'Europe de l'Est, où la pollution dominante est encore de type acido-particulaire et d'Europe Occidentale où la pollution photo-chimique est devenue la pollution dominante.

1. Comparaisons ville-campagne (Tableau II)

La deuxième « National Health and Nutrition Examination Survey » [14] a permis de réaliser des tests cutanés allergologiques auprès de 16 204 américains âgés de 6 à 74 ans, sélectionnés selon une procédure aléatoire. Les allergènes testés ont été : acariens, chat, chien, alternaria et pollens d'ambrosie, chêne, graminées et chiendent. Le

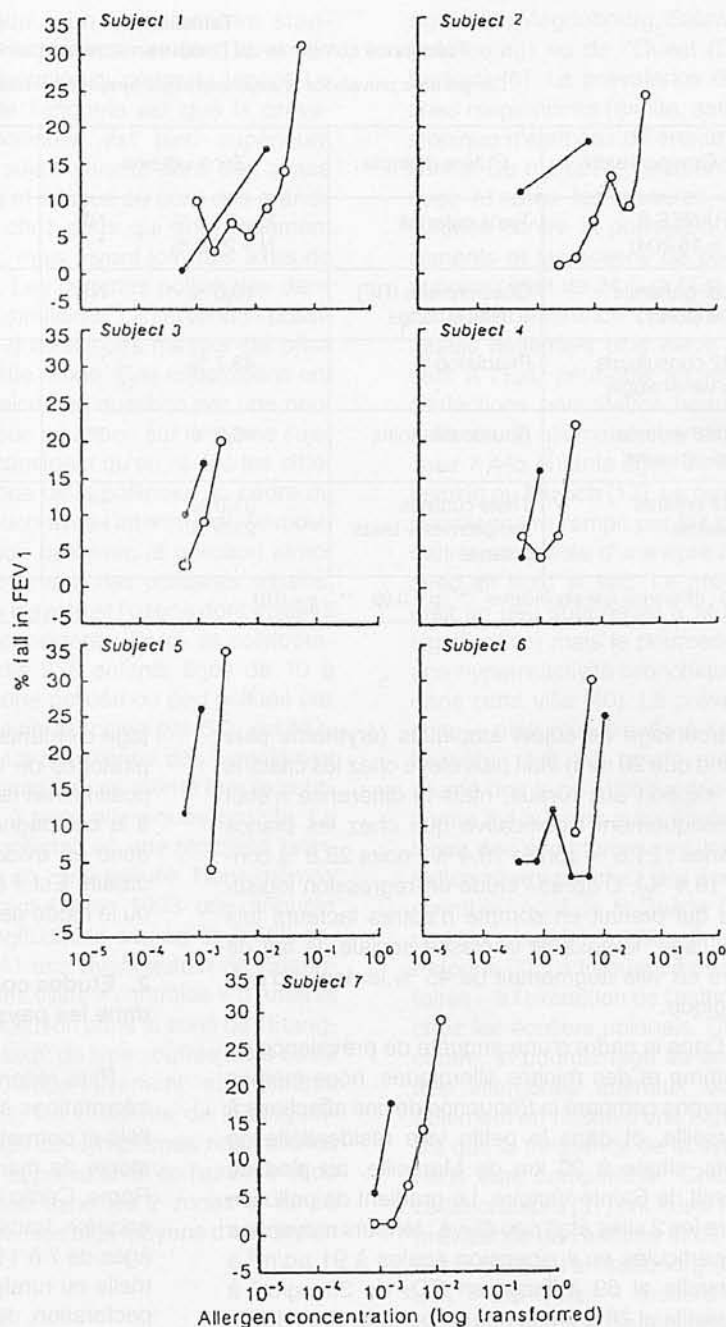


Figure 2.

Courbes dose-réponse individuelles exprimant le pourcentage de chute du VEMS en fonction de la quantité d'allergène inhalée (groupe de 7 sujets asthmatiques et allergiques aux pollens). Les ronds creux représentent la réaction obtenue sans pré-exposition à l'ozone, les ronds pleins, la réaction obtenue après une pré-exposition d'une heure à une concentration de 0,12 ppm d'ozone (correspondant à un taux pouvant être mesuré lors d'un pic de pollution). Reproduit avec l'autorisation du Lancet.

Individual dose-response curves in 7 asthmatic patients allergic to pollens, demonstrating the percent fall in FEV₁ after inhalation of increased doses of pollen extracts. The curve with rounded symbols corresponds to the test performed without pre-exposure to ozone, the curve with dotted symbols the curve obtained after pre-exposure to 0.12 ppm ozone (with permission of Lancet).

Tableau II.
Fréquence comparée de l'atopie en zones urbaine et rurale.
Comparative prevalence of atopy and atopic symptoms in urban vs rural areas.

Groupe étudié	Critère d'atopie	Zone urbaine		Zone rurale	Auteurs, année de publication
NHANES II (n = 16 204)	Tests cutanés	B = 21,6 % N = 23,8 %	NS *	B = 16,4 % N = 18,4 %	Gergen, 1987
Pop. générale (n = 4797)	Questionnaire (RF) + tests cutanés	10,0 %	NS	8,0 %	Charpin, 1988
342 consultants de vénéréologie	Phadiatop®	43,7 %	*	32,6 %	Popp, 1989
2 086 enfants sud-africains	Rhume des foins	45,9 %	**	21,3 %	Crockett et Alpers, 1992
642 enfants suédois	Tests cutanés symptômes + tests cutanés	31,0 % 23,5 %	** **	19,6 % 12,6 %	Braback et Kalvesten, 1991
NS : différence non significative * : p < 0,05 ** : p < 0,01.					

pourcentage de sujets atopiques (érythème plus grand que 20 mm) était plus élevé chez les citadins par rapport aux ruraux, mais la différence n'était statistiquement significative que chez les blancs (blancs : 21,6 % contre 16,4 % ; noirs 23,8 % contre 18,4 %). D'après l'étude en régression logistique qui prenait en compte d'autres facteurs tels que l'âge, le sexe et la classe sociale, le fait de vivre en ville augmentait de 45 % le risque d'être atopique.

Dans le cadre d'une enquête de prévalence de l'asthme et des rhinites allergiques, nous-mêmes [8] avons comparé la fréquence de ces affections à Marseille, et dans la petite ville résidentielle de Trets, située à 20 km de Marseille, au pied du Massif de Sainte-Victoire. Le gradient de pollution entre les 2 sites était peu élevé : teneurs moyennes en particules en suspension égales à 91 µg/m³ à Marseille et 69 à Trets, en SO₂ de 36 µg/m³ à Marseille et 28 à Trets, pour la période 1984-1986. La prévalence de l'asthme était similaire dans les 2 villes, de même que la prévalence du rhume des foins (établie par questionnaire et, sur un échantillon de la population, test cutané au pollen de graminées). Dans l'étude de Popp et collaborateurs [35], le pourcentage de tests Phadiatop® positifs chez des patients consultant dans deux centres de vénéréologie était de 43,7 % chez les citadins et de 32,6 % chez les ruraux (p < 0,05).

Chez des écoliers sud-africains, la prévalence de l'asthme est voisine en zone rurale (24,1 %) et en zone urbaine (27,6 %) tandis que celle du rhume des foins est bien supérieure chez les citadins (45,9 %) à ce qu'elle est chez les ruraux (21,3 %) [11]. Braback et Kolvesten [6] ont retrouvé un terrain atopique chez 31 % des écoliers citadins et chez seulement 19,6 % des ruraux. Le pourcen-

tage d'enfants ayant à la fois des symptômes respiratoires de type allergique et des tests cutanés positifs était de 23,5 % en ville et seulement 12,6 % à la campagne. Globalement, ces études mettent donc en évidence un surcroît d'atopie en milieu urbain. Est-il en relation avec la pollution urbaine ou le mode de vie urbain ?

2. Etudes comparatives réalisées dans les pays développés

Plus récentes, ces enquêtes comportent des informations sur les facteurs de confusion potentiels et permettent d'évaluer la relation pollution et atopie de manière plus fiable. Dans la région de Rome, Corbo et collaborateurs [10] ont réalisé une enquête transversale auprès de 2 226 enfants âgés de 7 à 11 ans, vivant en zone urbaine, industrielle ou rurale. La prévalence de la toux, de l'expectoration, de la rhinite, et des infections respiratoires était statistiquement plus élevée en zone polluée (même tendance, mais statistiquement non significative pour l'asthme). La prévalence du terrain atopique était par contre identique dans les 3 zones. L'étude multicentrique SAPALDIA [43] réalisée auprès de 8 357 adultes résidants dans 8 villes suisses montre que le pourcentage d'atopiques va de 26,6 % (Davos en altitude) à 39,3 % à Lugano. Là encore, il est probable que la différence tient aux allergènes domestiques, notamment les acariens. La plus connue des enquêtes descriptives est certainement celle du groupe japonais d'Ishisaki et collaborateurs [17]. C'est véritablement cette enquête, publiée en 1987, qui a lancé le débat sur les relations atopie et pollution, notamment pollution par moteurs diesel. Plus de 3 000 personnes sélectionnées par une procédure aléatoire parmi les habitants du district de Nikko-

Imaichi ont répondu à un questionnaire standardisé centré sur la pollinose de fin d'hiver (en relation avec la pollinisation du cèdre du Japon). Le résultat principal de l'enquête est que la prévalence de cette pollinose est bien supérieure (13,2 %) chez les sujets vivants dans des zones plantées de cèdres et situées au bord des grands axes routiers que chez ceux qui sont fortement exposés au pollen, mais vivent loin des axes de circulation (5,1 %). Les comptes polliniques dans les 2 zones étaient similaires. L'intervention possible des allergènes domestiques n'a pas été prise en compte dans cette étude. Ces conclusions ont été récemment remises en question par une nouvelle enquête réalisée au Japon sur le même sujet [30]. Ses auteurs concluent qu'en réalité les différences de prévalence de la pollinose au cèdre du Japon sont en relation avec l'intensité de l'exposition pollinique et non pas avec la pollution atmosphérique ! Le rôle propre des polluants urbains, tels que les oxydes d'azote et l'ozone dont il dérive a été récemment considéré : Zwick et collaborateurs [44] ont étudié 218 enfants âgés de 10 à 14 ans vivant en zone polluée ou peu polluée par l'ozone, sans pollution associée par SO₂ ou NO_x dans les 2 zones. La prévalence des symptômes respiratoires était similaire, de même que le pourcentage de sujets à tests allergiques positifs. La seule différence consistait en une réactivité bronchique plus élevée en zone polluée. Nous-mêmes avons réalisé durant l'hiver 1993 une enquête transversale et longitudinale auprès de 2 500 enfants âgés de 9 à 11 ans vivant autour de l'Etang-de-Berre ou dans les villes « contrôles » d'Arles et de Salon [12]. La pollution dans la zone de l'Etang-de-Berre est complexe, de type soufrée mais aussi photo-chimique. Comparativement aux enfants des villes contrôles, les résidents de l'Etang-de-Berre ont davantage de symptômes respiratoires irritatifs. Toutefois, la prévalence de l'asthme et de l'atopie est identique dans les 2 zones et ne se montre corrélée avec les taux moyens d'aucun des polluants.

3. Etudes comparatives Est-Ouest

L'ouverture récente des pays d'Europe de l'Est a donné lieu à d'intéressantes comparaisons « Est-Ouest » sur des populations a priori génétiquement voisines. La pollution atmosphérique dans les ex-pays du bloc socialiste est essentiellement d'origine industrielle (SO₂ et poussières), alors que les niveaux d'oxyde de l'azote (et donc probablement d'ozone) sont faibles du fait de la circulation automobile modérée. La situation est inverse en Europe occidentale avec une pollution acido-particulaire réduite et par contre une pollution croissante par les oxydes d'azote et l'ozone.

Une étude multicentrique allemande a rassemblé 1 876 enfants âgés de 6 et 7 ans vivant dans différentes villes de l'ex-Allemagne de l'Est (Leip-

zig, Halle, Magdebourg, Salzwedel, Gardelegen et Osterbourg) ou de l'Ouest (Duisbourg, Essen et Borken) [5]. La prévalence des maladies allergiques respiratoires (rhinite, asthme) et de l'eczéma atopique n'était pas différente dans les 2 types de zones. De même, le pourcentage d'enfants atopiques (d'après les mesures des IgE spécifiques dirigées contre la poussière de maison, certains aliments et les pollens de bouleau, graminées et armoise) était de 24 % à l'Est et 21,4 % à l'Ouest. La seule différence consistait en un taux d'IgE totales nettement plus élevé chez les enfants vivant à l'Est, peut-être en relation avec un taux d'infections parasitaires beaucoup plus fort. Une autre étude allemande transversale a été réalisée chez 7 445 enfants âgés de 9 à 11 ans résidant à Leipzig ou Munich [13]. Le protocole comportait un questionnaire rempli par les parents et une spirométrie complétée d'une épreuve d'hyperventilation avec air froid et sec. La prévalence de l'asthme était un peu supérieure à Munich (différence non significative) mais le pourcentage d'enfants ayant une hyperréactivité bronchique de 50 % supérieur dans cette ville [40]. La prévalence de la « bronchite » était plus élevée à Leipzig (30,9 %) qu'à Munich (15,9 %) tandis que la prévalence du rhume des foins était supérieure à Munich (8,6 % contre 2,4 %). Une autre étude a comparé la prévalence des symptômes respiratoires et la sensibilisation allergique chez des écoliers de 10 à 12 ans vivant au nord de la Suède (une zone urbaine et une zone rurale) ou dans une ville du centre de la Pologne [7]. La fréquence des symptômes respiratoires – à l'exception de l'asthme – était plus élevée chez les écoliers polonais. Chez ces derniers par contre, le pourcentage de sensibilisation vis-à-vis des allergènes animaux était plus bas (probablement en raison d'une exposition moindre) tandis que la fréquence de la sensibilisation aux acariens était comparable. Chez l'adulte, Nowak et collaborateurs [31] ont aussi retrouvé une moindre prévalence de l'asthme et de la rhinite allergique à Erfurt (Est) qu'à Hambourg (Ouest). Ainsi les études « Est-Ouest » mettent globalement en évidence un surcroît d'affections bronchiques de type irritatif (toux chronique - bronchites répétées) à l'Est et d'asthme, de rhinite et une plus grande fréquence du terrain atopique à l'Ouest (Tableau III).

Les épisodes de forte pollution pourraient être responsables d'infections respiratoires (voir en référence 22 une revue générale sur ce thème). Par ailleurs, expérimentalement, les virus et bactéries sont capables d'orienter les cellules TH préférentiellement vers la voie TH₁ avec production d'interleukine 2 et d'interféron-gamma, alors que voie TH₂ conduisant au recrutement et à l'activation des polynucléaires éosinophiles et à la sécrétion d'IgE par les cellules B est mise en veilleuse [36]. On peut ainsi imaginer que l'exposition aux polluants atmosphériques, par le truchement d'infections à répétition, pour-

Tableau III.
Résumé des enquêtes épidémiologiques comparatives « Est » et « Ouest ».

Overview of German surveys comparing the prevalence of atopy and atopic symptoms in groups of children or adults living in former East or West Germany.

Groupe étudié	« Est »	« Ouest »	Référence
2 054 pré-scolaires Leuna/Duisbourg	RF = 1,5 % A(DM) = 1,2 % Atopie = 7,8 %	RF = 2 % A(DM) = 0,9 % Atopie = 9,5 %	27
7 445 enfants Leipzig/Munich	Bronchites = 30,9 % RF = 2,4 % A(PC) = 7,3 %	Bronchites = 15,9 % RF = 8,6 % A(PC) = 9,3 %	29, 30
1 113 enfants Konin/Sundvall rural	A(DM) = 2,9 % Atopie = 13,7 %	A(DM) = 6,7 % Atopie = 24,2 %	31
7 200 adultes Erfurt/Hambourg	RF = 13,2 % A(PP) = 1,3 % Rhinites répétées = 14,0 %	RF = 22,8 % A(PP) = 3,0 % Rhinites répétées = 6,3 %	32
RF = Rhume des foies A(DM) = Asthme, diagnostic médical A(PC) = Asthme, prévalence cumulée A(PP) = Asthme, prévalence ponctuelle.			

rait induire une réponse immunitaire de type cellulaire avec au contraire une atténuation de la réponse de type IgE vis-à-vis des allergènes (Fig. 3). Dans les pays à haut niveau sanitaire, les infections de l'enfance étant moins fréquentes et le niveau de pollution par SO₂ et poussières moins élevé, la réponse immunitaire s'orienterait préfé-

rentiellement vers la voie TH₂ avec facilitation de la sensibilisation vis-à-vis des allergènes de l'environnement et réponse inflammatoire nasale et bronchique. Tout ceci reste pour l'instant à l'état d'hypothèse. Des études épidémiologiques (et expérimentales) complémentaires sont indispensables.

UN DESEQUILIBRE TH1-TH2 A L'ORIGINE DE L'ATOPIE ?

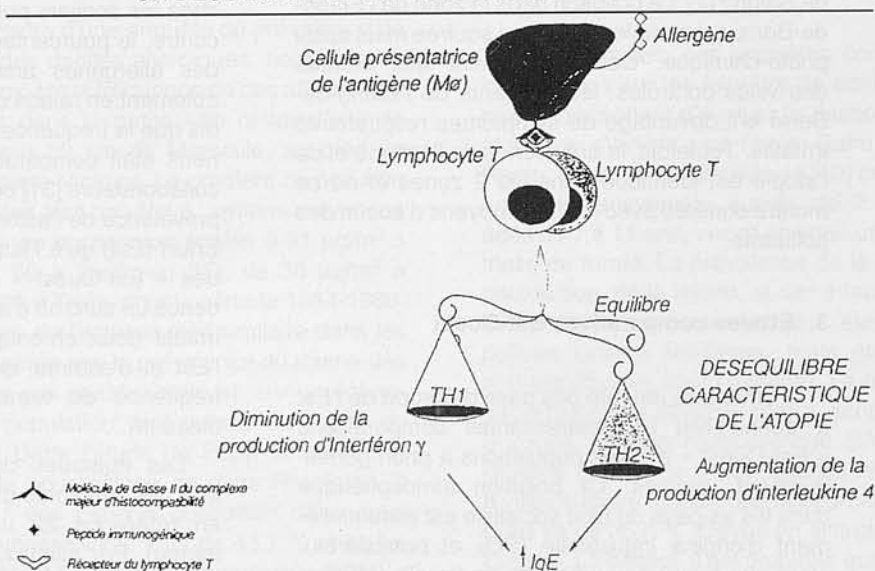


Figure 3.

Représentation schématique de l'équilibre TH₁-TH₂. Un déséquilibre en faveur des lignées TH₂ pourrait être à l'origine des manifestations d'atopie. A l'inverse, un déséquilibre en faveur des lignées TH₁, induit par des stimuli viraux ou bactériens pourrait freiner la voie TH₂ et donc inhiber les processus physio-pathologiques conduisant à la sécrétion d'IgE et aux lésions inflammatoires nasales et/ou bronchiques et/ou cutanées. Reproduit avec l'autorisation de la revue Souffle.

Schematic representation of the Th₁-Th₂ balance. The imbalance depicted on the figure could lead to atopic diseases. Conversely stimulation of the Th₁ pathway through repeated viral or bacterial childhood infections could inhibit the Th₂ pathway, thus preventing IgE secretion and nasal/bronchial inflammatory responses (with permission of Souffle).

4. Atopie et mode de vie urbain

Ainsi la pollution atmosphérique n'est pas de façon évidente à l'origine des différences de prévalence Est-Ouest et de l'augmentation récente de cette prévalence. Ces phénomènes pourraient être en relation en partie du moins, et peut être en synergie avec les polluants, avec l'augmentation de la charge allergénique des logements en allergènes acariens et chat dans les sociétés occidentalisées, comme le suggèrent les études montrant au fil des années, dans des groupes de population comparables, une fréquence croissante de tests cutanés allergiques positifs [2] ou la présence plus fréquemment retrouvée d'IgE spécifiques vis-à-vis des pneumallergènes usuels [29, 42]. Une autre hypothèse non exclusive de la première, et déjà évoquée plus haut, est celle de l'atténuation des stimulations antigéniques de type viral ou bactérien qui pourrait être responsable d'une facilitation des réponses de type IgE vis-à-vis des pneumallergènes de l'environnement.

En conclusion, les études d'exposition in vitro des pollens aux polluants permettent d'observer des modifications morphologiques des grains mais on ne peut affirmer que les grains exposés présentent une allergénicité accrue. Les études expérimentales réalisées chez l'animal et chez l'asthmatique suggèrent qu'une pré-exposition à certains polluants facilite la sensibilisation vis-à-vis d'un allergène. Toutefois, ces études utilisent des concentrations en polluants bien supérieures à celles que l'on peut rencontrer en milieu urbain ou industriel. Enfin, les résultats épidémiologiques présentés ne sont pas en faveur d'un rôle majeur de la pollution atmosphérique dans l'augmentation récemment observée de la prévalence de l'asthme et de l'atopie. Toutefois, les études publiées jusqu'alors ne comportent pas la mesure de l'exposition allergénique domestique qui pourrait interagir avec les polluants. Enfin, l'évolution continue, quantitative mais aussi qualitative de la pollution (actuellement augmentation des émissions particulières diesel), rend indispensable la poursuite de la surveillance épidémiologique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BAGGINI R.E., MOORMAN W.J., LEWIS T.R., BERNSTEIN I.L. Ozone enhancement of platinum asthma in a primate model. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986, 134, 719-725.
- [2] BARBEE R.A., KALTERBORN W., LEBOWITZ M.D., BURROWS B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 79, 16-24.
- [3] BEHRENDT H., FRIEDRICH K.H., KAINKA-STANICKE E. et al. Allergens and pollutants in the air. A complex interaction. In : J. Ring, B. Przybilla eds: *New trends in Allergy III*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg 1991, pp 467-478.
- [4] BEHRENDT H., BECKER W.M., FRIEDRICH K.H. et al. Interaction between aeroallergens and airborne particulate matter. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1992, 425-428.
- [5] BEHRENDT H., KRAMER V., DOLGNER R. et al. Elevated levels of total serum IgE in East German children : atopy, parasites or pollutants. *Allergo. J.* 1993, 2, 31-40.
- [6] BRABACK L., KALVESTEN L. Urban living as a risk factor for atopic sensitization in Swedish School children. *Pediat. Allergy Immunol.* 1991, 2, 14-19.
- [7] BRABACK L., BREBOROWICZ A., DREBORD S. et al. Atopic sensitization and respiratory symptoms among Polish and Swedish school children. *Clin. Exp. Allergy* 1994, 24, 826-835.
- [8] CHARPIN D., KLEISBAUER J.P., LANTEAUME A. et al. Existe-t-il un facteur urbain dans l'asthme et l'allergie ? *Rev. Mal. Resp.* 1988, 5, 109-114.
- [9] CHARPIN D., VERVLOET D. Réquisitoire contre les bronchites asthmatiformes. *Souffle* 1992, 4, 9-11.
- [10] CORBO G.M., FORASTIERE F., DELL'ORCO V. et al. Effects of environment on atopic status and respiratory disorders in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993, 92, 616-623.
- [11] CROCKETT A.J., JALPERS J.H. A profile of respiratory symptoms in urban and rural South Australian School Children. *J. Paediatr. Child Health* 1992, 28, 36-42.
- [12] DORNELAS A., ARMENGAUD A., SAMBUC R. et al. Prevalence of atopy is not higher in polluted areas. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995 (abstract).
- [13] FRITZSH Ch., VON MUTIUS E., WEILAND S.K. et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in school children. Comparison between Leipzig and Munich. *Allergo. J.* 1993, 3, 11-16.
- [14] GERGEN P.J., TURKELTAUB P.C., KOVAR M.G. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U. S. population : results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 80, 669-679.
- [15] Group publication. Evidence for an increase in atopic disease and possible causes. *Clin. Exp. Allergy* 1993, 23, 484-492.
- [16] HJELMROOS M., SCHUMACHER M., VAN HAGEMSTEN M. Variation in birch pollen (*Betula Pendula*) allergens between different trees in view of their provenance and traffic exhausts. *ACI News* 1994, suppl. 2, 138.
- [17] ISHIZAKI T., KOIZUMI K., IKEMORI R. et al. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among the residents in a densely cultivated area. *Ann. Allergy* 1987, 58, 265-270.
- [18] JILEK A., SWOBODA I., BREITENEDER H. et al. Biological functions, isoforms and environmental control in the Bet vI gene family. *CRC Press* 1993, 39-45.
- [19] JORRES R., NORWAK D., MAGNUSSEN H. Effect of short-term exposure to ozone on lung function and airway responsiveness to inhaled allergens in subjects with asthma or rhinitis. *Eur. Respir. J.* 1993, 6, 412s (abstract).

- [20] JOSEBOLD J.W., GERSHWIN L.J., ZEE Y.C. Studies on the enhancement of allergic lung sensitization by inhalation of ozone and sulphuric acid aerosol. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 1980, 3, 221-234.
- [21] KLEIN K., DATHE R., GOLLNITZ S., JAGER L. Allergies - a comparison between two vocational schools in East and West Germany. *Allergy* 1992, 47, suppl 12, 259.
- [22] LEDUC D., DE VUYST P., JYERNAULT J.C. Pollution atmosphérique et infections respiratoires. *Revue Générale. Rev. Mal. Resp.* (sous presse).
- [23] MATSUMURA Y. The effects of ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide on the experimentally induced allergic respiratory disorder in guinea pigs. I. The effect on sensitization with albumin through the airway. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970, 102, 430-437.
- [24] MATSUMURA Y. The effects of ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide on the experimentally induced allergic respiratory disorder in guinea pigs. II. The effects of ozone on the absorption and the retention of antigen in the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970, 102, 438-443.
- [25] MATSUMURA Y. The effects of ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide on the experimentally induced allergic respiratory disorder in guinea pigs. III. The effect on the occurrence of dyspneic attacks. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1970, 102, 111-147.
- [26] MOLFINO N.A., WRIGHT S.C., KATZ I. et al. Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet* 1991, 338, 199-203.
- [27] MOLFINO N.A., SLUTSKY A.S., ZAMEL N. The effects of air pollution on allergic bronchial responsiveness. *Clin. Exp. Allergy* 1992, 22, 667-672.
- [28] MURAKANA M., SUZUKI S., KOIZUMI K. et al. Adjuvant activity of diesel-exhaust particulates for the production of IgE antibody in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1986, 77, 616-623.
- [29] NAKOGOMI T., ITAYA H., TOMINAGA T. et al. Is atopy increasing ? *The Lancet* 1994, 343, 121-122.
- [30] NITTA H., KABUTO M., IMAI H. et al. A cross-sectional study on Japanese cedar pollinosis in relation to air pollution. *ACI News* 1994, suppl. 2, 477.
- [31] NOVAK D., HEINRICH J., BECK E. et al. Differences in respiratory symptoms between two cities in Western and Eastern Germany : the first report in adults (abstract). *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993, 147, A 378.
- [32] JOSEBOLD J.W., OWENS S.L., ZEE Y.C. et al. Immunological alterations in the lungs of mice following ozone exposure : changes in immunoglobulin levels and antibody containing cells. *Arch. Environ. Health* 1979, 34, 258-265.
- [33] PELTRE G., PANHELEUX D., DAVID B. Environmental effect on grass pollen allergens. *Ann. Sc. Nat. Bot. Paris* 1988, 9, 225-229.
- [34] PEPYS J. « Atopy » : a study in definition. *Allergy* 1994, 49, 397-399.
- [35] POPP W., ZWICK H., STEYRER K. et al. Sensitization to aeroallergens depends on environmental factors. *Allergy* 1989, 44, 572-575.
- [36] ROMAGNANI S., DEL PRETE G.F., MAGGI E., RICCI M. TH₁ and TH₂ cells and their role in disease. *ACI News* 1993, 5, 19-22.
- [37] RUSZNAK C., DEVALIA J.L., HERDMAN M.J., DAVIES R.J. The effect of six hours' exposure to 400 ppb nitrogen dioxide and/or 200 ppb sulphur dioxide on inhaled allergen responses in mild asthmatic subjects. *Clin. Exp. Allergy* 1994, 24, 166 (abstract).
- [38] TAKAFUJI S., SUZUKI S., KOIZUMI K. et al. Diesel-exhaust particulates inoculated by the intra-nasal route have an adjuvant activity for IgE production in mice. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1987, 79, 639-645.
- [39] THOMAS P., THALER P., SEDLMEIER F., PRZYBILLA B. Exposure of pollen to pollutants : modification of protein release and histamine release capacity. *ACI News* 1994, suppl. 2, 460.
- [40] VON MUTIUS E., MARTINEZ F.D., FRITZSCH C. et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 149, 358-364.
- [41] WOLTERS J.H.B., MARTENS M.J.M. Effects of air pollutants on pollen. *Botan. Rev.* 1987, 53, 372-411.
- [42] WUTHRICH B. Epidemiology of the allergic diseases : are they really on the increase ? *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989, 90, 3-10.
- [43] WUTHRICH B., PEETERS A.G., SCHINDLER Ch. et al. Prevalence of atopy, hay fever and asthma in eight areas of Switzerland (SAPALDIA study). *ACI News* 1994, suppl. 2, 112 (abstract).
- [44] ZWICK H., POPP W., WAGNER C. et al. Effects of ozone on the respiratory health, allergic sensitization and cellular immune system in children. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991, 144, 1075-1079.

Mots clés

Pollution ; Asthme ; Atopie ; Allergie ; Environnement.

Key words

Air pollution ; Asthma ; Atopy ; Allergy ; Environment.