



# Pollution, pollen et allergie : quelles interactions ?

**Pascal Poncet**

*PhD, chargé de recherche Institut Pasteur*



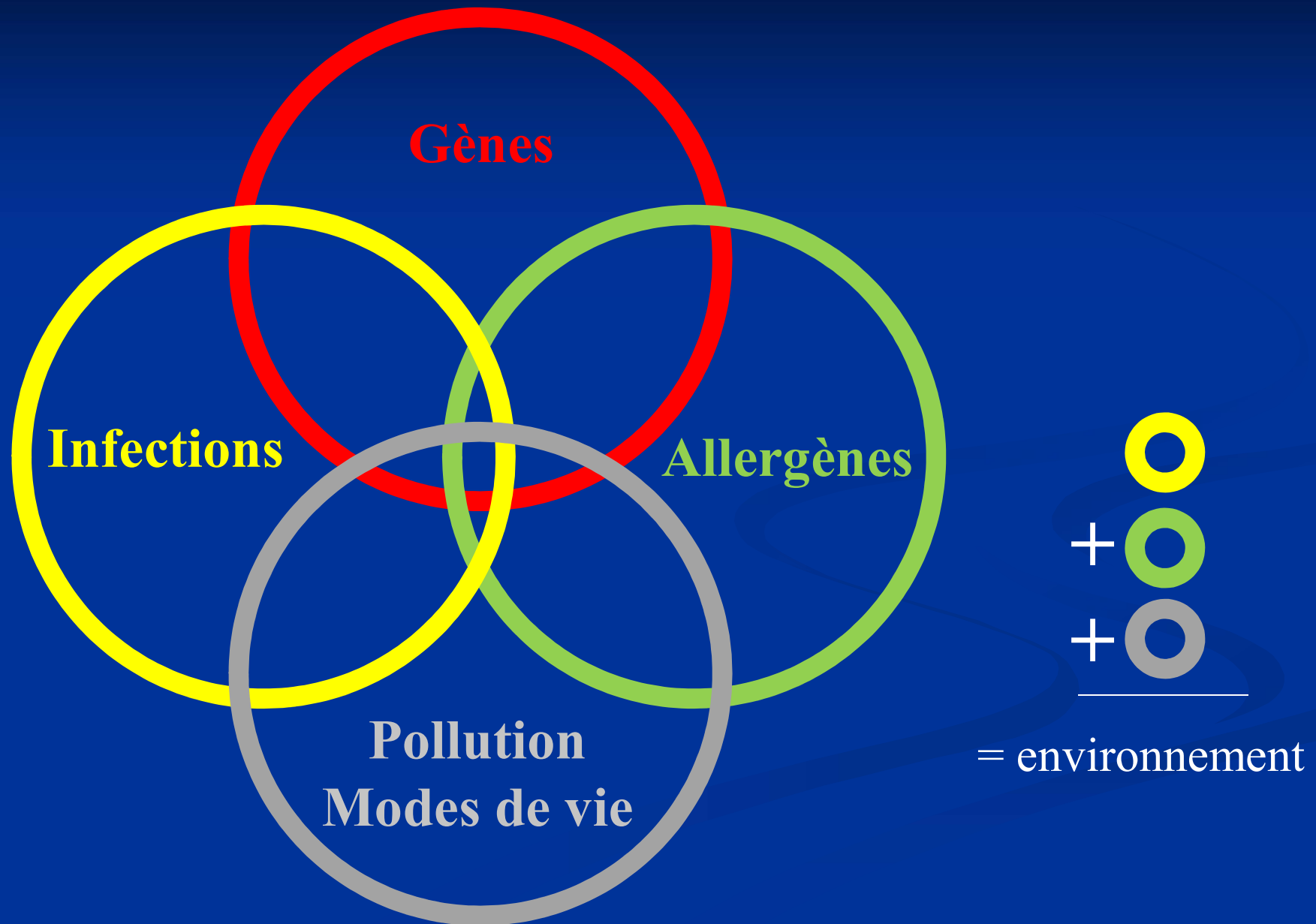
*Institut Pasteur, C2RT, Paris*



*Equipe de recherche « Allergie & Environnement »  
Hôpital d'Enfant Armand Trousseau, Paris*



# L'allergie est le résultat d'interactions



# Les sources allergéniques

# Pollution

## -Les polluants gazeux primaires:

- directement issus des sources de pollution (trafic routier, industries, chauffage, agriculture....)

- Oxydes d'azote :  $\text{NO}_2$  et  $\text{NO}_x$
- Oxydes de soufre :  $\text{SO}_2$
- Oxydes de carbone :  $\text{CO}_2$  et  $\text{CO}_x$

## -Les polluants gazeux secondaires:

- issus de réactions chimiques des gaz entre eux

- Oxydes d'azote :  $\text{NO}_2$   
(à la fois polluant primaire et secondaire)
- Ozone:  $\text{O}_3$  (issu de la transformation chimique de  $\text{O}_2$  au contact avec  $\text{NO}_x$  et hydrocarbures en présence d'UV)

## - Les polluants particulaires primaires:

directement issus des sources de pollution  
(trafic routier, industries, chauffage, agriculture....)

- Particules fines de diamètre  $\leq 10\mu\text{m}$ :  $\text{PM}_{10}$
- Particules fines de diamètre  $< 2,5\mu\text{m}$ :  $\text{PM}_{2,5}$
- Composés organiques volatiles: COV

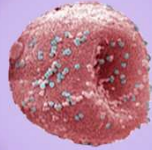
## - Les polluants particulaires secondaires:

issus de réactions chimiques des gaz (comme le  $\text{NO}_2$  en particules de nitrate et le  $\text{SO}_2$  en particules de sulfate)



# Les sources allergéniques

outdoor



Pneumallergènes

# Pollution

## -Les polluants gazeux primaires:

- directement issus des sources de pollution (trafic routier, industries, chauffage, agriculture....)

- Oxydes d'azote :  $\text{NO}_2$  et  $\text{NO}_x$
- Oxydes de soufre :  $\text{SO}_2$
- Oxydes de carbone :  $\text{CO}_2$  et  $\text{CO}_x$

## -Les polluants gazeux secondaires:

- issus de réactions chimiques des gaz entre eux

- Oxydes d'azote :  $\text{NO}_2$   
(à la fois polluant primaire et secondaire)
- Ozone:  $\text{O}_3$  (issu de la transformation chimique de  $\text{O}_2$  au contact avec  $\text{NO}_x$  et hydrocarbures en présence d'UV)

## - Les polluants particulaires primaires:

directement issus des sources de pollution  
(trafic routier, industries, chauffage, agriculture....)

- Particules fines de diamètre  $\leq 10\mu\text{m}$ :  $\text{PM}_{10}$
- Particules fines de diamètre  $< 2,5\mu\text{m}$ :  $\text{PM}_{2,5}$
- Composés organiques volatiles: COV

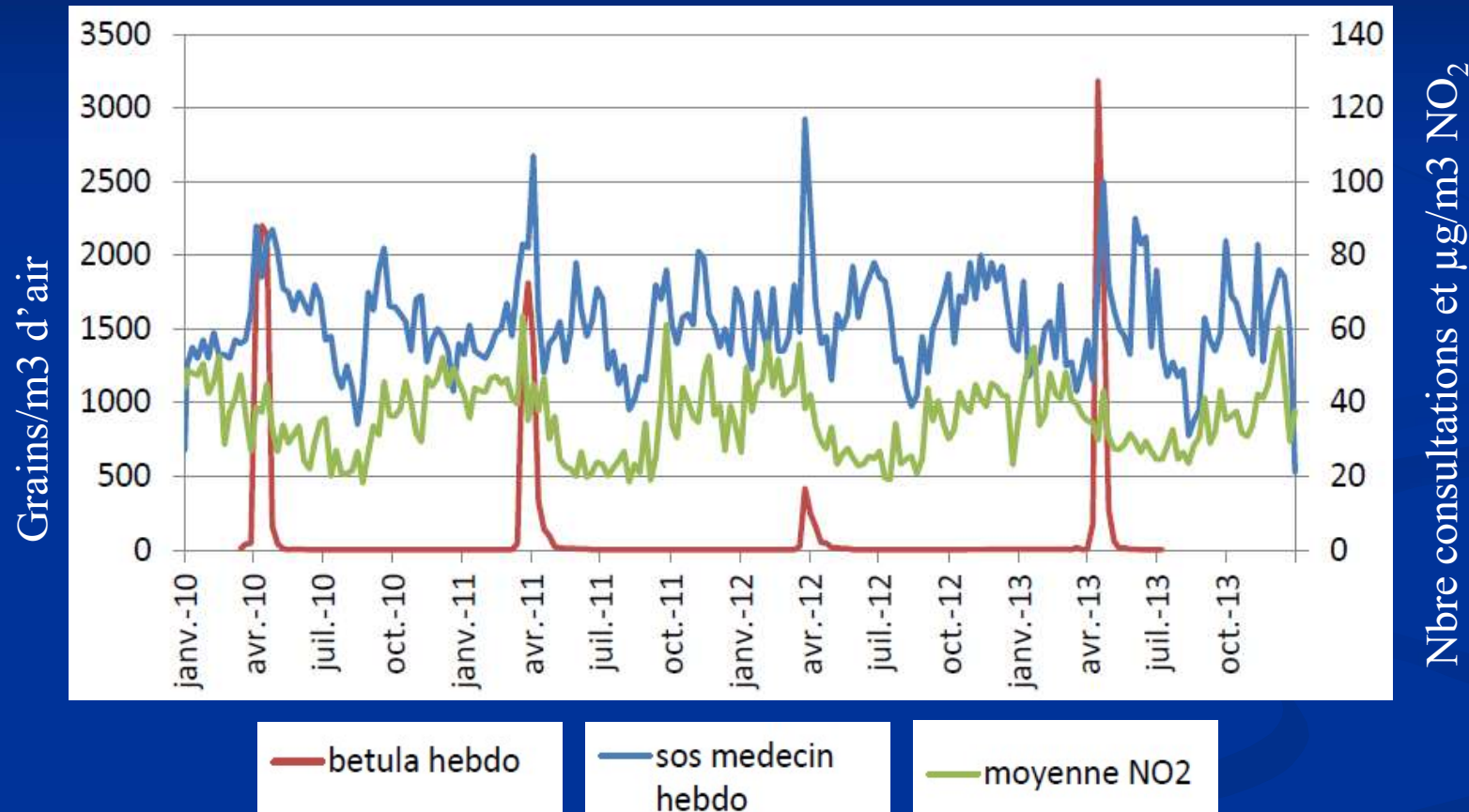
## - Les polluants particulaires secondaires:

issus de réactions chimiques des gaz (comme le  $\text{NO}_2$  en particules de nitrate et le  $\text{SO}_2$  en particules de sulfate)



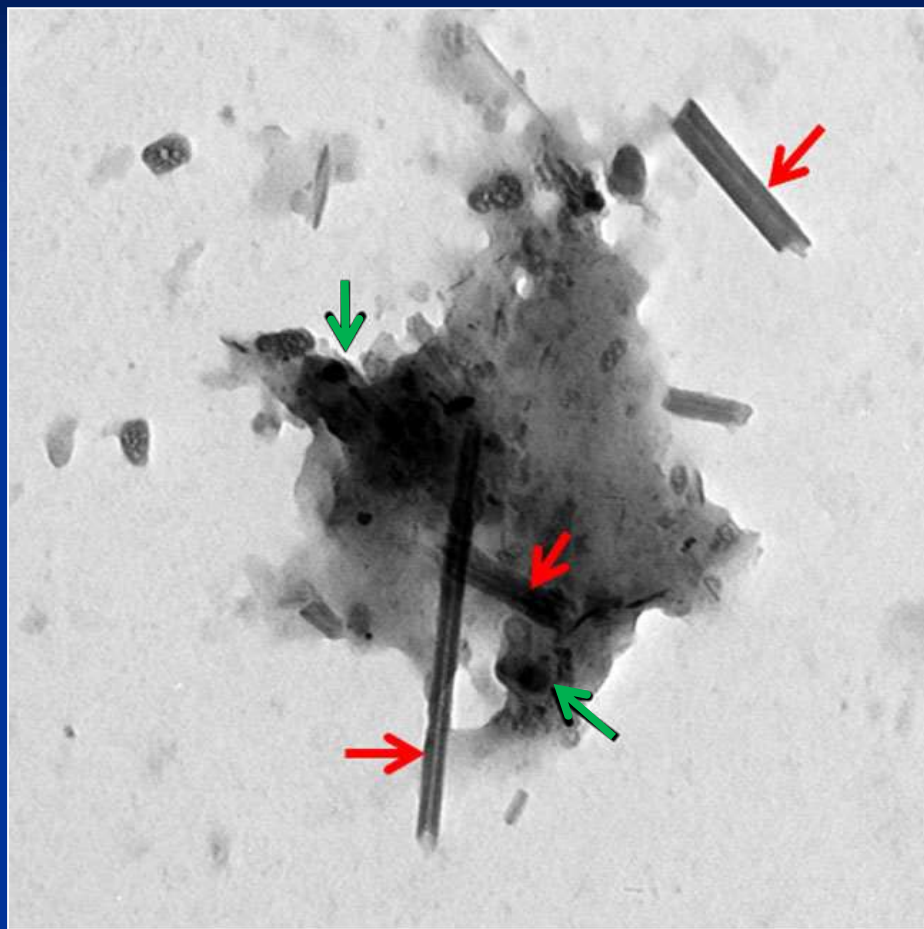
# Les visites aux urgences coïncident avec les pics de pollution et d'émission de pollen

Paris, SOS médecins, pollen de bouleau, taux de NO<sub>2</sub>

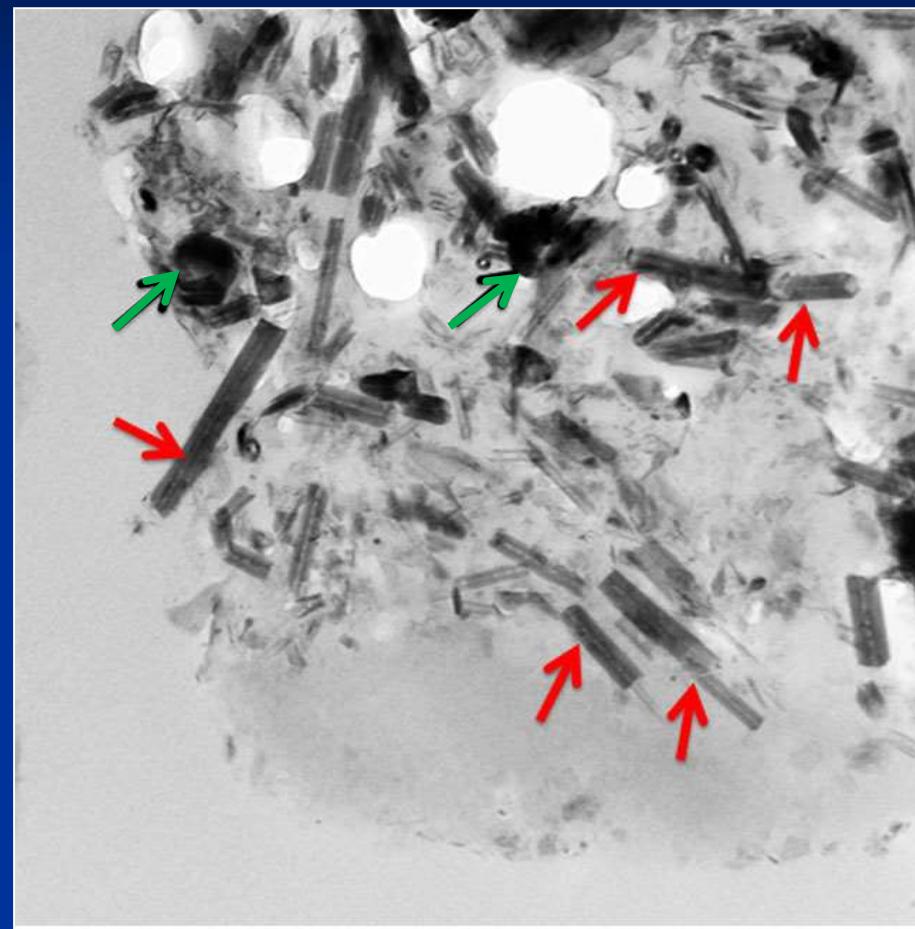


Corrélation observée aussi pour les PM<sub>10</sub> et PM<sub>2.5</sub>

# Des polluants particulaires dans les poumons



Nanotubes de carbone présents dans les pots d'échappement de voiture à Paris

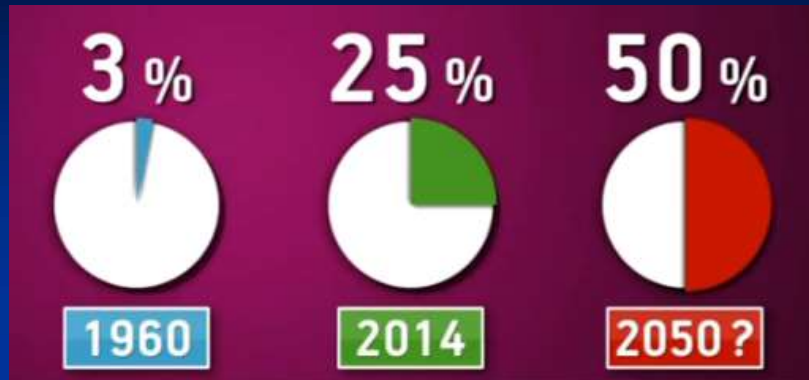


Nanotubes de carbone retrouvés dans les vacuoles de macrophages alvéolaires de jeunes asthmatiques parisiens

- Nanosphères de carbone
- Nanotubes de carbone

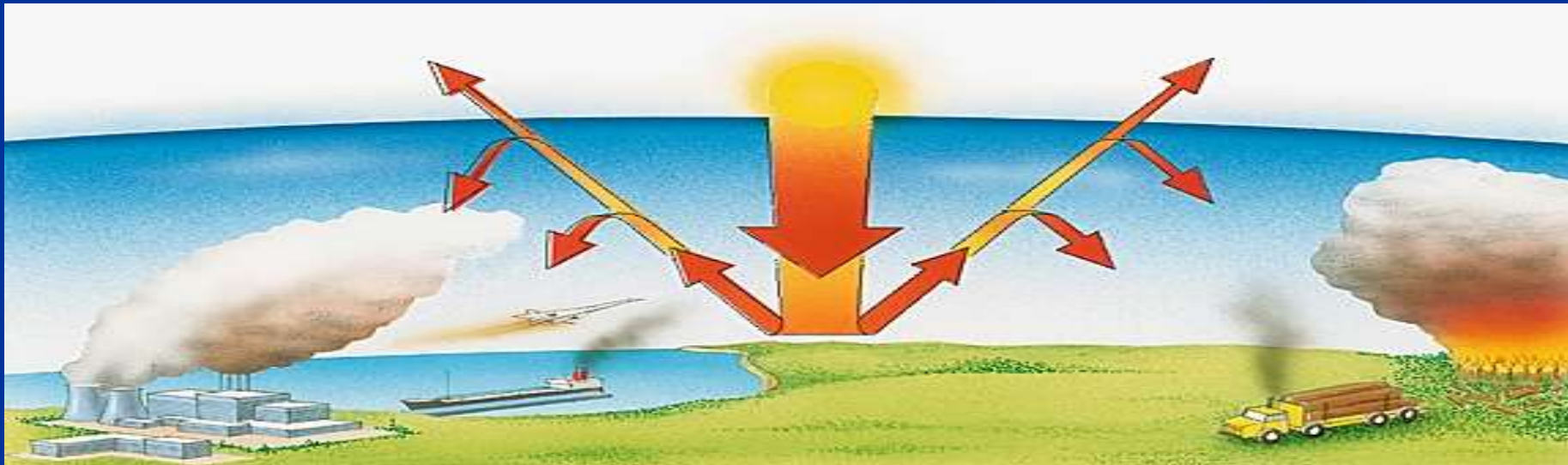
*Kolosnaj-Tabi et al., Ebiomedicine, 2015*

## - Effet sur l'augmentation des allergies



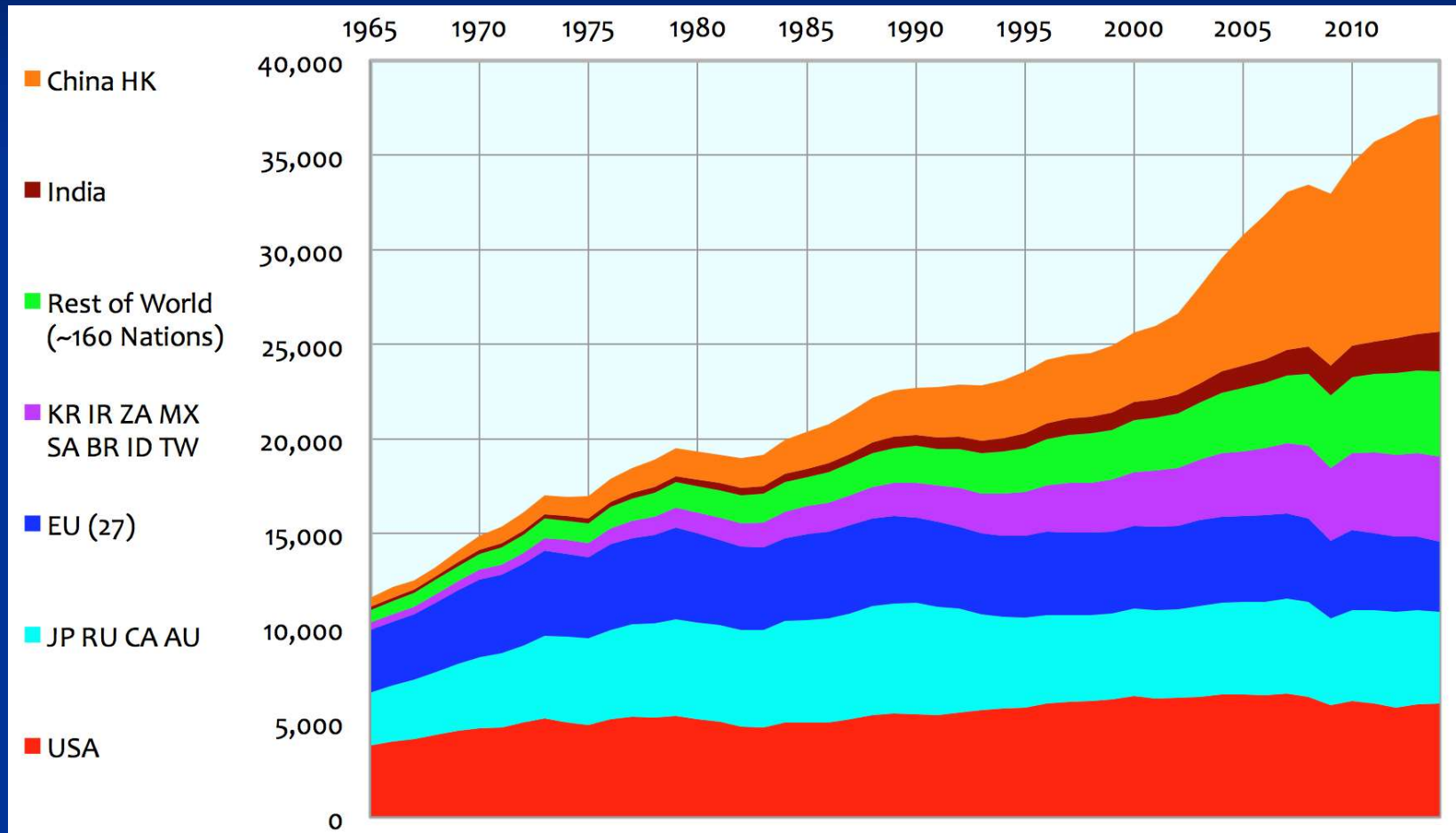
## - Effets sur l'environnement

- augmentation de la concentration en particules (diesel, ...) et en gaz à effet de serre
- **réchauffement climatique** (causé à 95% de certitude par l'activité humaine selon le GIEC)



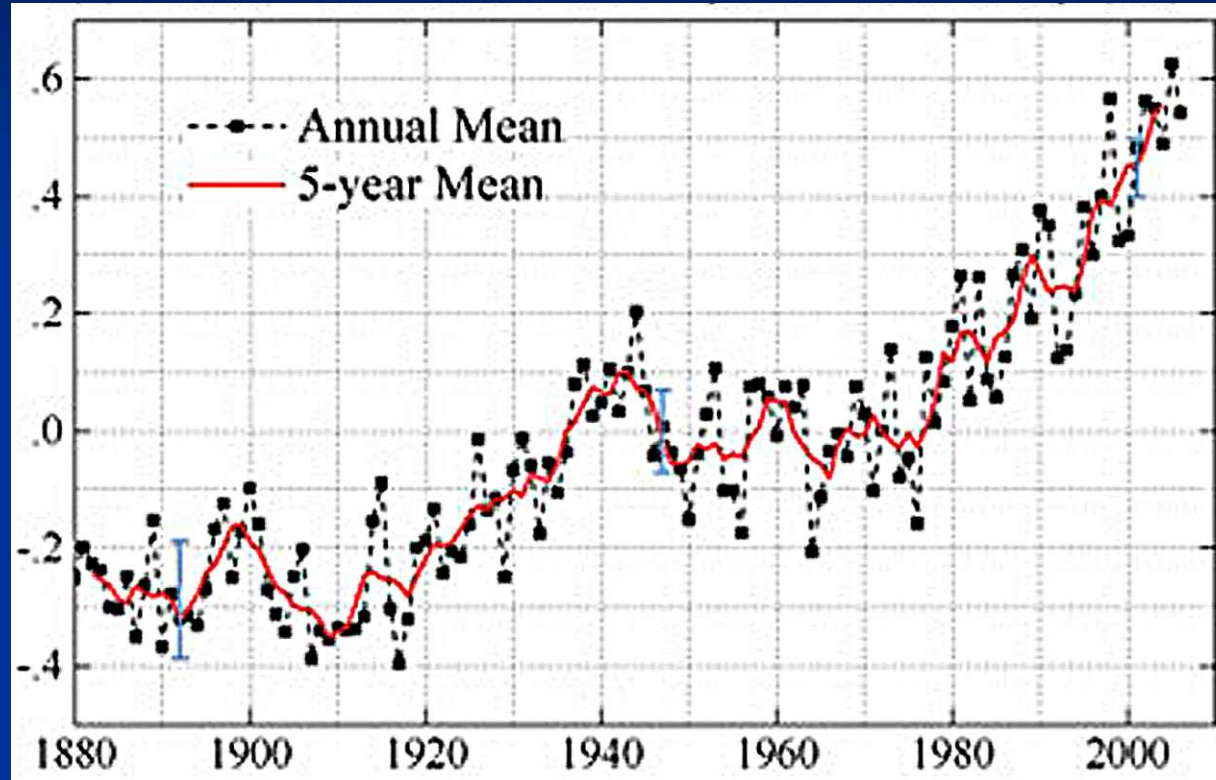
# Emissions cumulées de CO<sub>2</sub> 1965-2014

En millions de tonnes





# Augmentation de la température annuelle globale (relativement à la moyenne 1951-1980)



- Stations météo terrestres, maritimes et satellites
- Réchauffement d'environ **0,6°C** sur les trentes dernières années

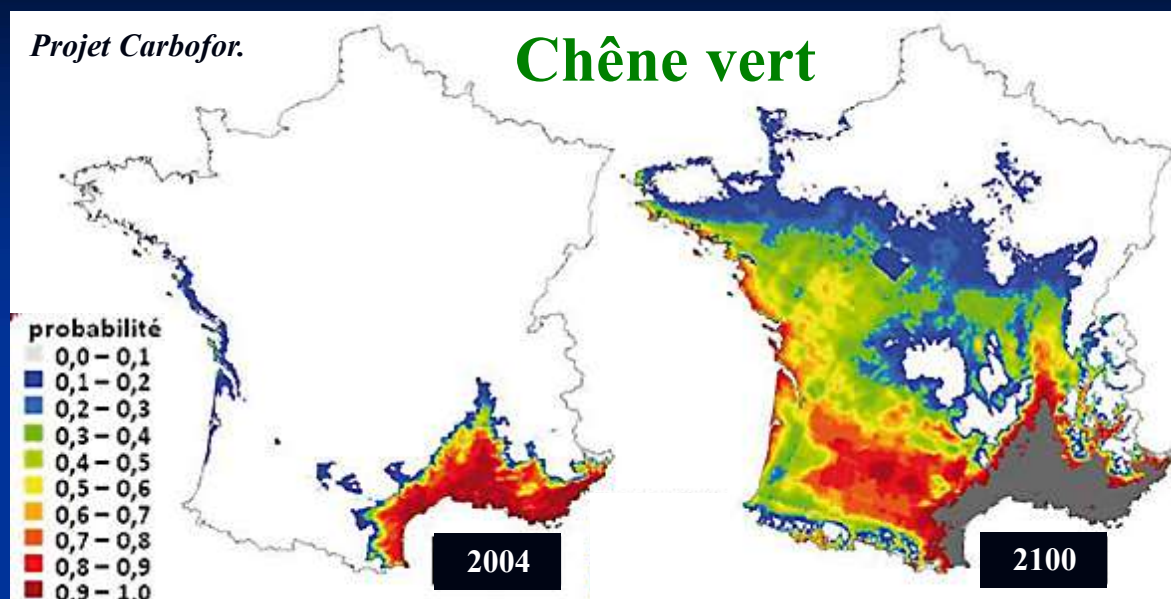
# Impact sur la distribution des espèces

## Aires potentielles de distribution du chêne vert (*Quercus ilex*)

Probabilités d'occurrence :

0 : présence totalement exclue

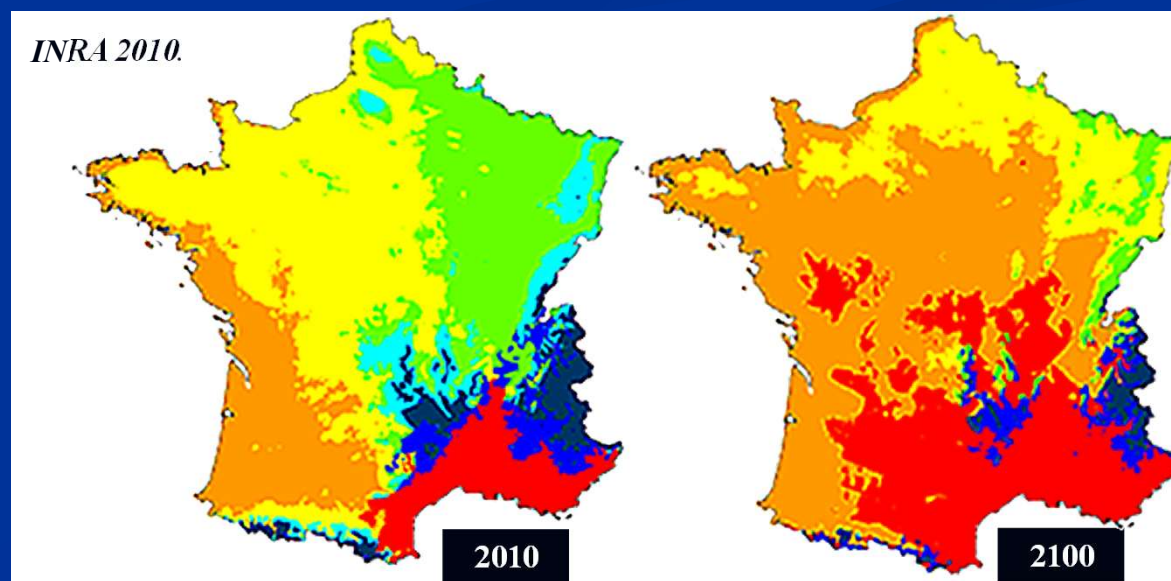
1 : présence certaine



## Evolution des différents étages, climats et espèces

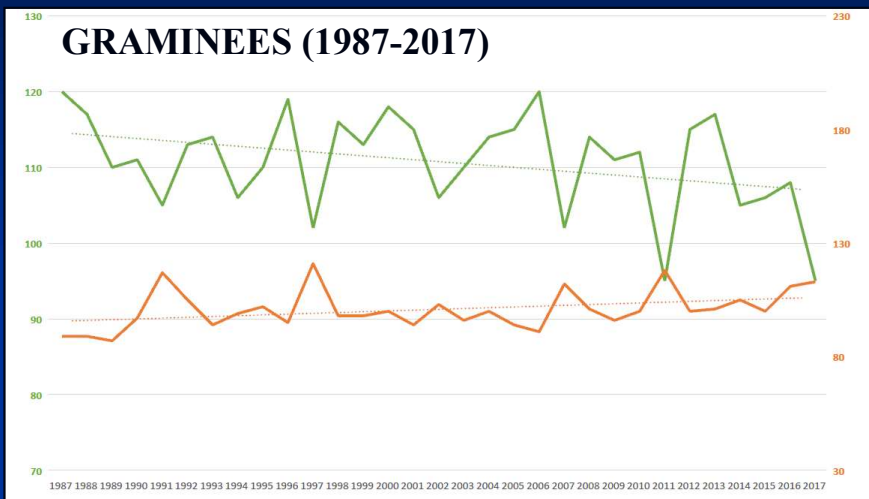
- Subalpin
- Montagnard
- Montagnes, collines
- Erables, sycomores, hêtres, ...
- Châtaigniers, néfliers, ...
- Sud-ouest
- Espèces méditerranéennes

↳ **Cyprès** (*Cupressus*)



# Autres impacts...

## - Augmentation de la durée de pollinisation



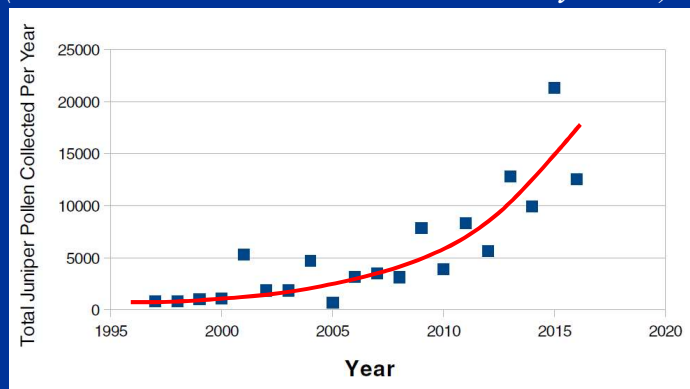
— date de début  
— durée

→ **Précocité** des débuts de saison  
→ Dépend des espèces et des régions mais tendance à **l'augmentation**

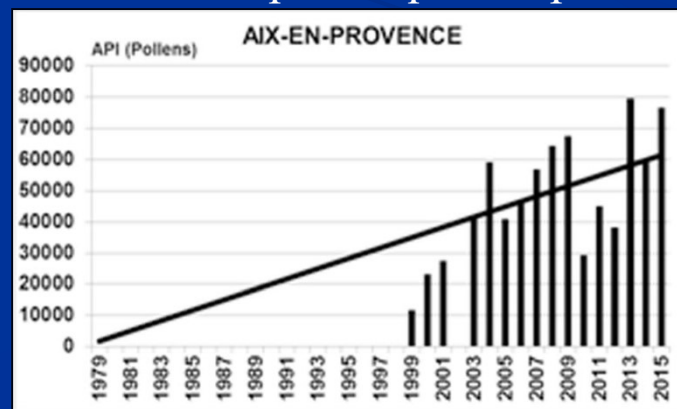
- Bouleau : stable
- Graminées: ↗
- Ambrosies: ↗
- Cupressacées: ↗

## - Augmentation de la quantité de pollen émis

Comptes polliniques, *Juniperus ashei* (1997-2016, NAB station, Kansas City, USA)

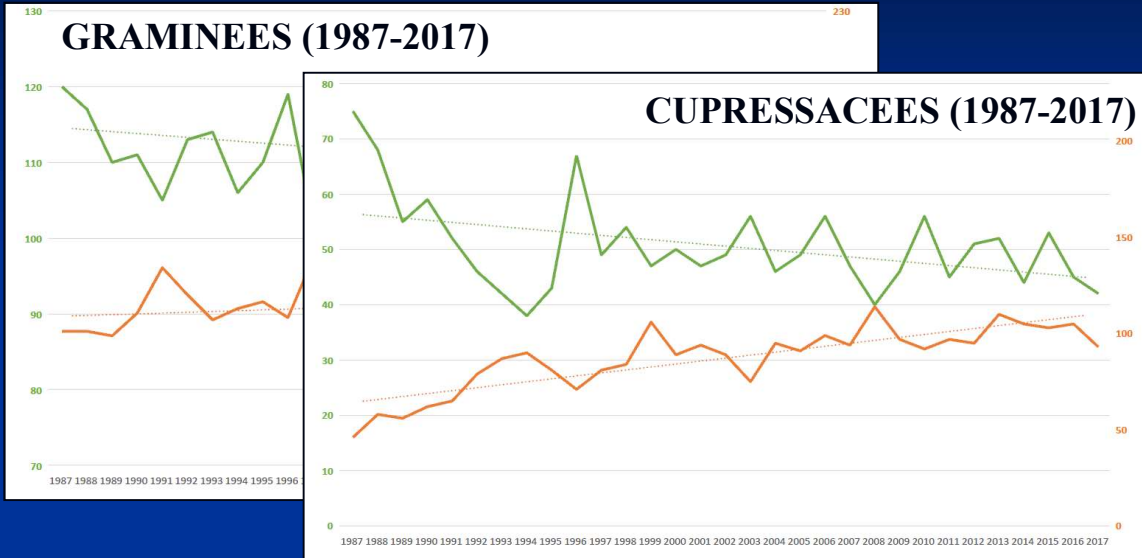


Index polliniques Cupressacées 1979-2015



# Autres impacts...

## - Augmentation de la durée de pollinisation



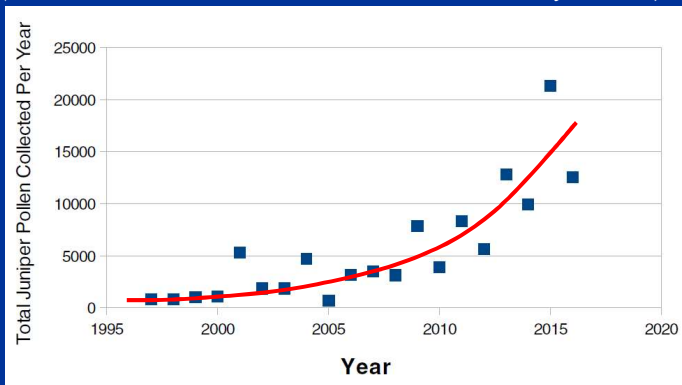
— date de début  
— durée

→ **Précocité** des débuts de saison  
→ Dépend des espèces et des régions mais tendance à **l'augmentation**

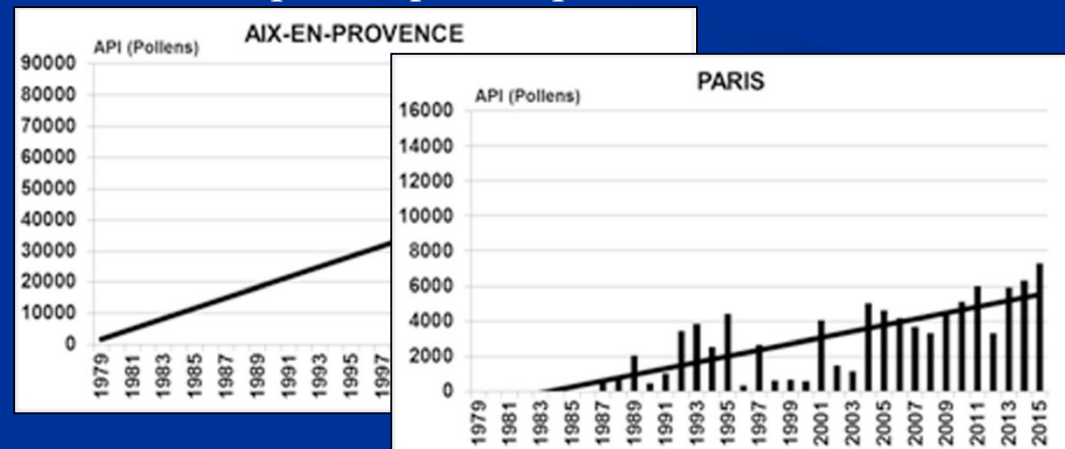
- Bouleau : stable
- Graminées: ↗
- Ambrosies: ↗
- Cupressacées: ↗

## - Augmentation de la quantité de pollen émis

Comptes polliniques, *Juniperus ashei*  
(1997-2016, NAB station, Kansas City, USA)



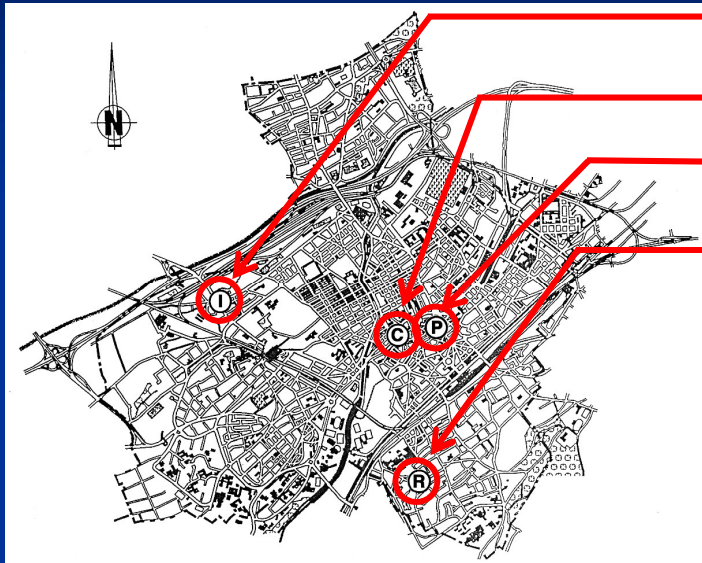
Index polliniques Cupressacées 1979-2015



# Impact sur les pollens *Exposition in situ*

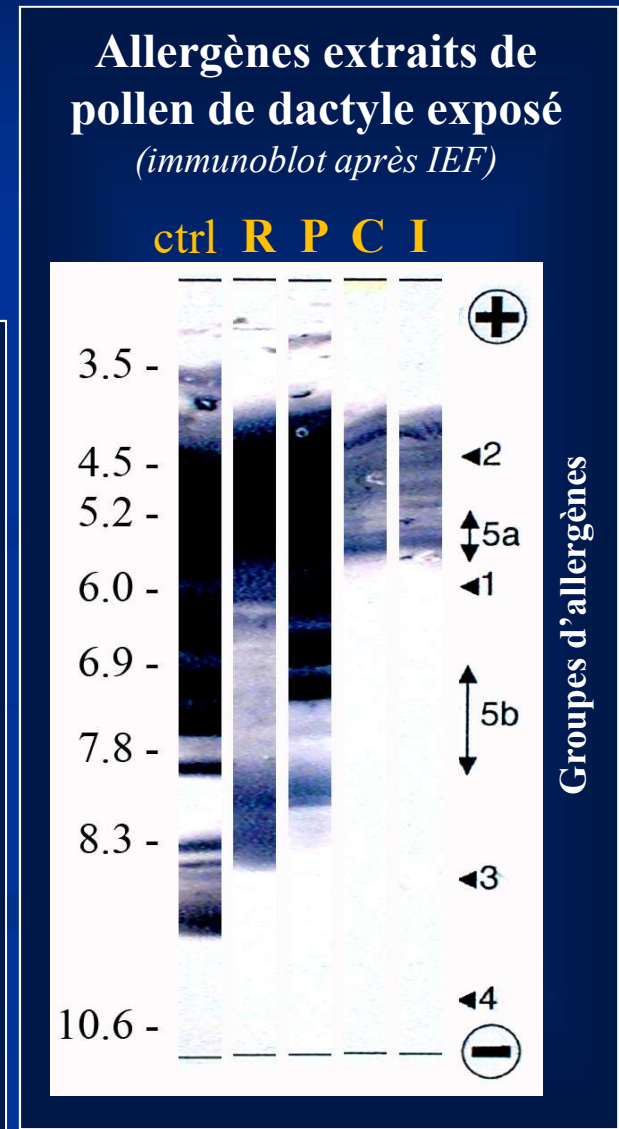
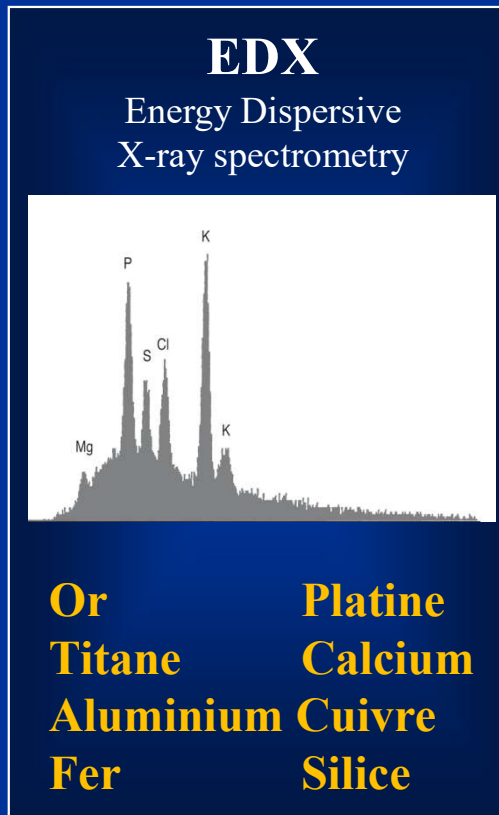
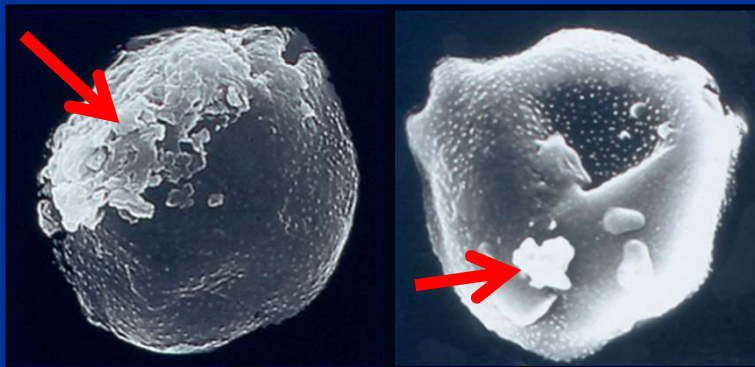
**MULHOUSE** (Peltre, Cerceau-Larrival et al. 1993, 1996, EAACI 2001)

Sachets contenant du pollen de dactyle ou de bouleau exposés à différents endroits de la ville



- I** : Zone Industrielle
- C** : Carrefour routier
- P** : Zone piétonne
- R** : Quartier résidentielle

Dépôts de polluants sur les grains de pollen



# Impact sur les pollens

## Comparaison rural/urbain

Exposition *in situ*

### Bouleau:

Bet v 1	↗	<i>Ziarovska et al., 2013, J Env Sci Health</i>
Bet v 1	↗	<i>Beck et al., 2013, PLoS one</i>
Allergènes	modif	<i>Bryce et al., 2010, Int Arch Allergy Immunol</i>
Bet v 1	nitration	<i>Franze et al., 2003, The Analyst, 2005, Env Sci Techno</i>

### Cupressacées:

Cup a 3, Cup s 3	↗	<i>Cortegano et al., 2004, Allergy</i> <i>Suarez-Cervera et al., 2008, AAAI</i>
------------------	---	--

### Platane:

Pla or 1, 2, 3	↗	<i>Sedghy et al., 2017, Int J Biometeorol</i>
----------------	---	---

### Graminées:

Allergènes	↗	<i>Armentia et al., 2002, Allergol Immunol</i>
------------	---	--

### Ambroisie (en serre):

Amb a 1	↗	<i>Zhao et al., 2015, Plant Cell Env</i>
---------	---	--

# PARENTHÈSE

Bouleau: Bet v 1 → PR10

Cyprès: Cup a 3 → PR5

Melon: Cuc m 3 → PR1

...

*Pathogenesis Related proteins*

## Activité anti bactérienne et/ou anti fongique ...

**Pollen de cyprès:** allergène BP14 = protéine régulée par la Gibbérelline

*Sénéchal et al. J Allergy Clin Immunol. 2017, Allergy, Asthma Immunol Res. 2018*

**Gibbérellines** : famille d'hormone de plante (110) produite en réponse à un stress biotique (parasite, virus, ...) et/ou abiotique (sécheresse, température, ...). L'activité des gibbérellines dépend de la température et une faible augmentation de température augmente leur activité (*Patrick Achard, Strasbourg, communication personnelle*).

**Pru p 7** (pêche), **Cit s 7** (orange), **Pun g 7** (grenade) = allergènes = protéines régulées par la gibbérelline (*références: Inomata et al. 2012-2018, Tuppo et al. 2012-2017*)

**La gibbérelline serait-elle augmentée  
par la pollution (stress abiotique) ?**

# Protéines de riz régulées par la gibbérelline

Tanaka et al.  
Mol Gen Genomics (2004)



1	<i>Not determined</i>	Up
2	Osem gene	Down
3	Replication protein A1	Down
4	<i>Not determined</i>	Up
5	Fructokinase	Up
6	Lactoylglutathione lyase	Down
7	Putative receptor-like protein kinase	Down
8	Photosystem II oxygen-evolving complex	Up
9	Homeodomain leucine zipper protein (Oshox5)	Up
10	Oleosin	Up
11	Putative peroxidase	Up
12	Fructose-bisphosphate aldolase C-1	Up
13	<i>No significant match</i>	Down
14	MADS box-like protein	Up
15	Calmodulin	Down
16	Protein phosphatase	Up
17	<i>No significant match</i>	Down
18	Fructose-bisphosphate aldolase	Up
19	Bowman-Birk protein inhibitor	Up
20	Glutathione-S-transferase	Down
21	Bowman-Birk protein inhibitor	Up
22	Beta-1,3-glucanase precursor	Up
23	Oleosin	Up
24	GSH-dependent dehydroascorbate reductase	Up
25	Superoxide dismutase [Cu-Zn]1	Up
26	Superoxide dismutase [Cu-Zn]1	Down
27	Superoxide dismutase [Cu-Zn]1	Down
28	Superoxide dismutase [Cu-Zn]2	Down
29	Pathogenesis-related protein (PR-1)	Up
30	GF14-c protein	Down
31	Glutathione-S-transferase	Down
32	Hypothetical protein	Down
33	Chaperonin HSP60	Down
34	Thioredoxin	Down
35	Nucleotide binding protein 2	Down
36	Phenylalanine ammonia-lyase	Down
37	Formate dehydrogenase	Down
38	Homeobox protein (OSH1)	Down
39	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Up
40	Voltage-dependent anion channel	Down
41	Glutathione-S-transferase	Down
42	Thioredoxin	Down
43	Small G protein	Down



1	<i>Not determined</i>	Up	
2	Osem gene	Down	
3	Replication protein A1	Down	
4	<i>Not determined</i>	Up	
5	Fructokinase	Up	
6	Lactoylglutathione lyase	Down	Cups (proteominer)
7	Putative receptor-like protein kinase	Down	
8	Photosystem II oxygen-evolving complex	Up	
9	Homeodomain leucine zipper protein (Oshox5)	Up	
10	Oleosin	Up	sesame, hazelnut, peanut
11	Putative peroxidase	Up	
12	Fructose-bisphosphate aldolase C-1	Up	Candida albicans
13	<i>No significant match</i>	Down	
14	MADS box-like protein	Up	
15	Calmodulin	Down	grass, olive pollen...
16	Protein phosphatase	Up	
17	<i>No significant match</i>	Down	
18	Fructose-bisphosphate aldolase	Up	Candida albicans
19	Bowman-Birk protein inhibitor	Up	
20	Glutathione-S-transferase	Down	Alternaria, cockroach, birch pollen ...
21	Bowman-Birk protein inhibitor	Up	
22	Beta-1,3-glucanase precursor	Up	ash, olive, birch pollen...
23	Oleosin	Up	sesame, hazelnut, peanut
24	GSH-dependent dehydroascorbate reductase	Up	
25	Superoxide dismutase [Cu-Zn]1	Up	olive pollen, tomato
26	Superoxide dismutase [Cu-Zn]1	Down	olive pollen, tomato
27	Superoxide dismutase [Cu-Zn]1	Down	olive pollen, tomato
28	Superoxide dismutase [Cu-Zn]2	Down	olive pollen, tomato
29	Pathogenesis-related protein (PR-1)	Up	Cuc m3 (melon)
30	GF14-c protein	Down	
31	Glutathione-S-transferase	Down	Down Alternaria, cockroach, birch pollen ...
32	Hypothetical protein	Down	
33	Chaperonin HSP60	Down	Down House dust mite
34	Thioredoxin	Down	wheat, maize, moulds,
35	Nucleotide binding protein 2	Down	
36	Phenylalanine ammonia-lyase	Down	
37	Formate dehydrogenase	Down	
38	Homeobox protein (OSH1)	Down	
39	Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	Up	rambutan, wheat
40	Voltage-dependent anion channel	Down	
41	Glutathione-S-transferase	Down	Alternaria, cockroach, birch pollen ...
42	Thioredoxin	Down	wheat, maize, moulds
43	Small G protein	Down	

## Protéines de riz régulées par la gibbérelline

Tanaka et al.  
Mol Gen Genomics (2004)



42% appartiennent à des  
familles de protéines  
allergéniques

Quand la  
végétation se  
défend

....

(Fin de la parenthèse)

# Impact sur les pollens *Exposition in vitro*

**Gaz polluants :** CO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, mélange, ...

**Doses:** très variables (de la norme à parfois 100 fois plus -NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-)

**Pollen principalement étudiés:**

- bouleau, graminées, ambroisie, cyprès, ...

## TENDANCES

Germination : ↘

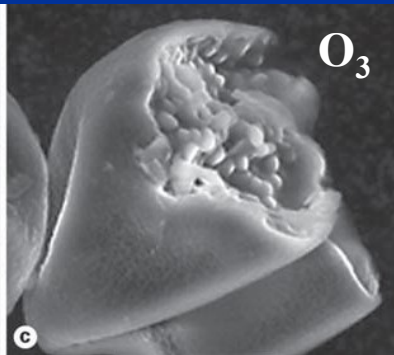
Protéines totales: = ou ↘

Allergènes: ↗ ou = ou ↘

**Phléole:** *Motta et al. 2006, Int Arch Allergy Immunol*

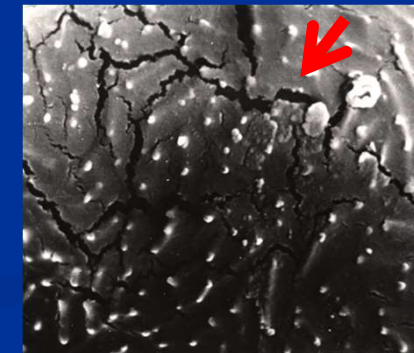


Cassures



Eclatement

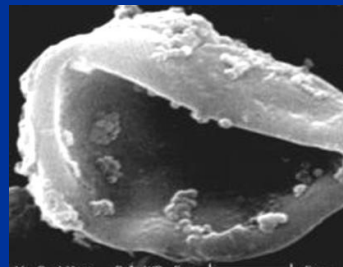
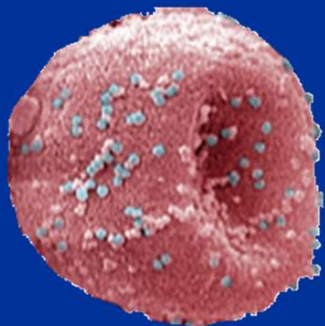
**Dactyle:** *Traffic routier*



Fissures

**Cyprès:** *Shahali et al., 2009 : J Phys Conf Ser*

Pollution urbaine

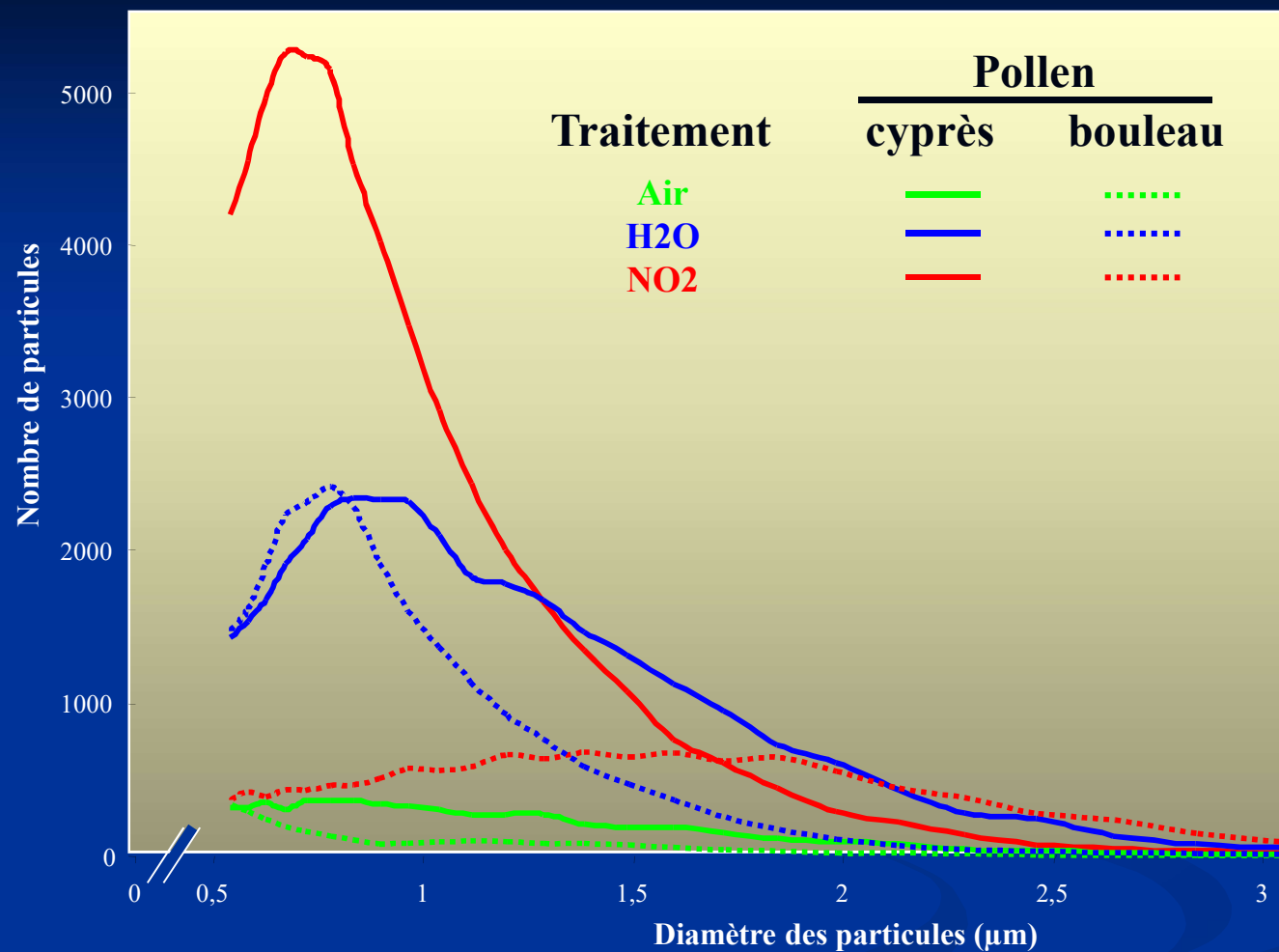
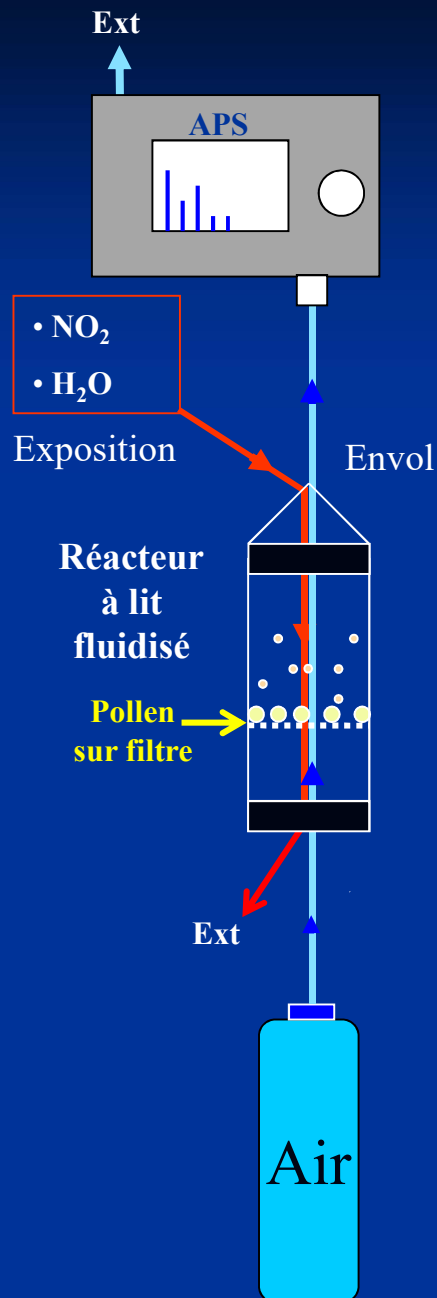


« effondrement »

**Fragilisation de l'exine et libération de sous-fragments de pollen:**

- Graminées → granules
- Cyprès → orbicules

# NO<sub>2</sub> : production de particules

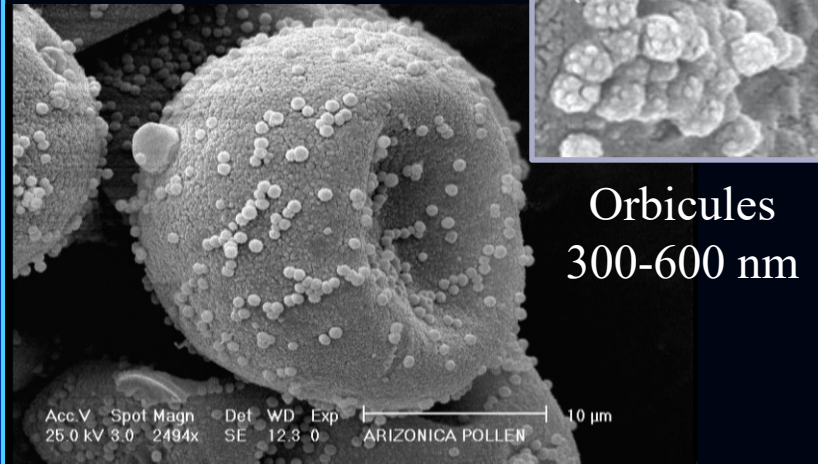


➔ NO<sub>2</sub> favorise l'émission de particules (orbicules) de pollen de cyprès et n'a pas d'effet sur le pollen de bouleau

➔ H<sub>2</sub>O entraîne une libération de particules de la part des deux pollens

# Les sous-fragments contiennent des allergènes

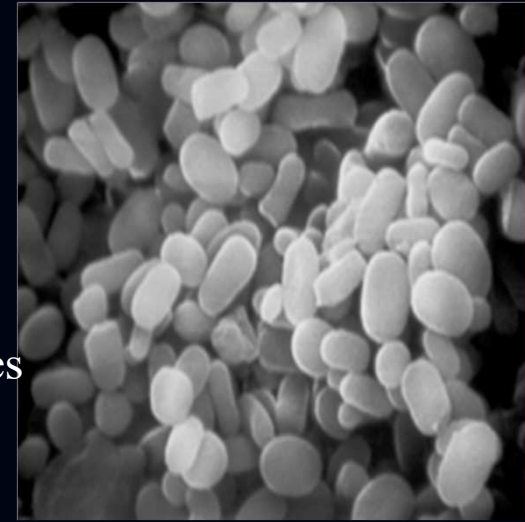
## Cyprès



Orbicules  
300-600 nm

## Phléole

Granules  
Cytoplasmiques  
purifiées  
PCG < 1 µm



### Allergènes des groupes :

- 1: pectate lyase
- 2: polygalacturonase

- Suarez-Cervera et al. (2003) Sex Plant Reprod
- Wang et al. (2012) Aerobiologia
- Canini et al. (2004) J Plant Res
- Nakamura et al. (2004). Japanese J Palynol
- Gong et al. (2017) Aerobiologia

### Allergènes des groupes:

- 1, 3, 4, 5, 6, **11** et 12:
- (11: trypsine inhibiteur)

- Abou Chakra et al. (2011). Int Arch Allergy Immunol  
Abou Chakra et al. (2011). WAO Journal  
Abou Chakra et al. (2012) J Proteome Res

### Modèle animal, immunisation rat:

- Pollen entier → réponse plutôt humorale (IgE +++)
- Granules → réponses plutôt cellulaires (asthme +++)



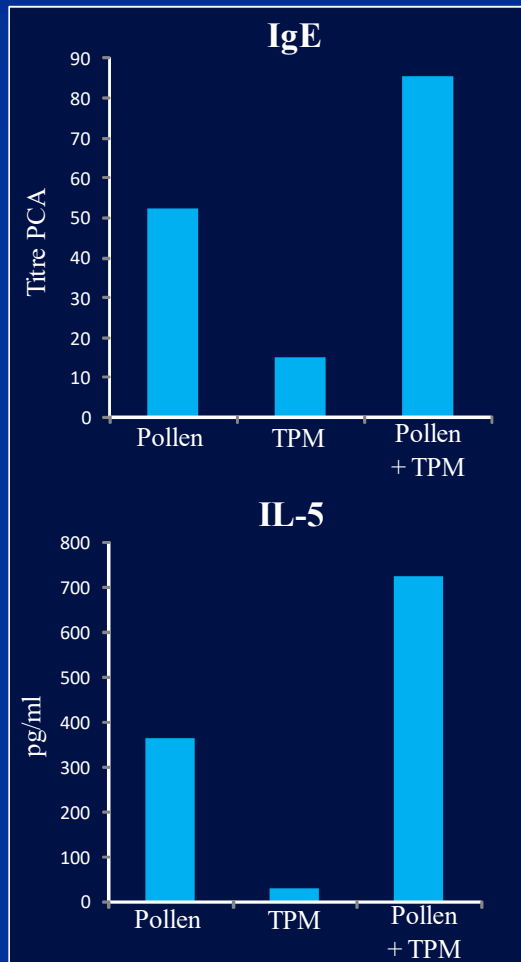
# Les particules de trafic routier sont un adjuvant pour la réponse Th2 au pollen de bouleau

## Immunisation:

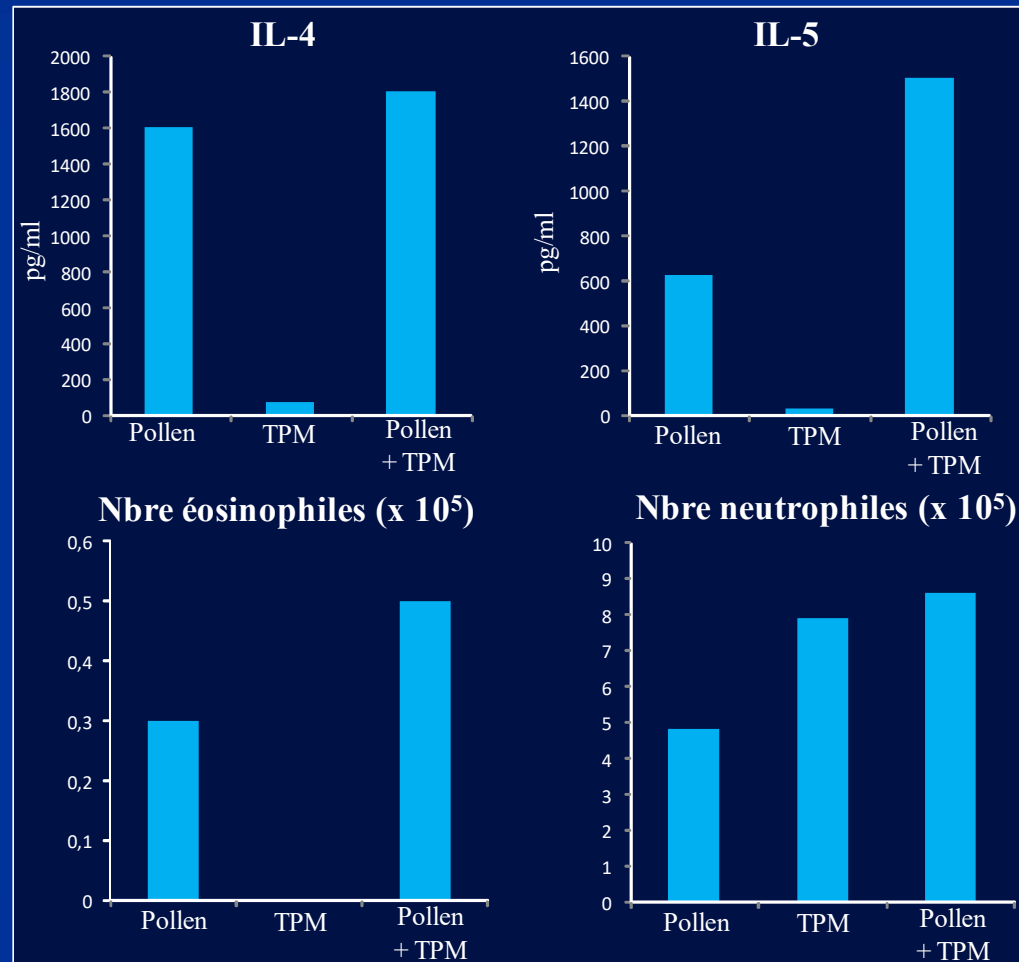
*Fernvik et al., Clin. Exp. Allergy, 2002.*

- pollen de bouleau seul
- particules de trafic routier (TPM)
- pollen + TPM

### SÉRUM



### LAVAGE BRONCHO ALVÉOLAIRE

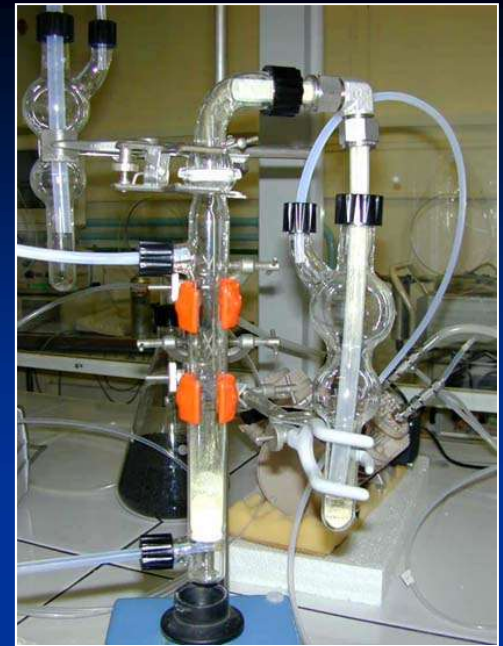


# Impact sur les allergènes

## Pollen de phléole : réactivité IgE

Rogerieux et al. 2008, *Int Arch Allergy Immunol*

Immunoempreintes après séparation en gel 2D des protéines extraites des pollen



O<sub>3</sub> Exposition contrôlée *in vitro*

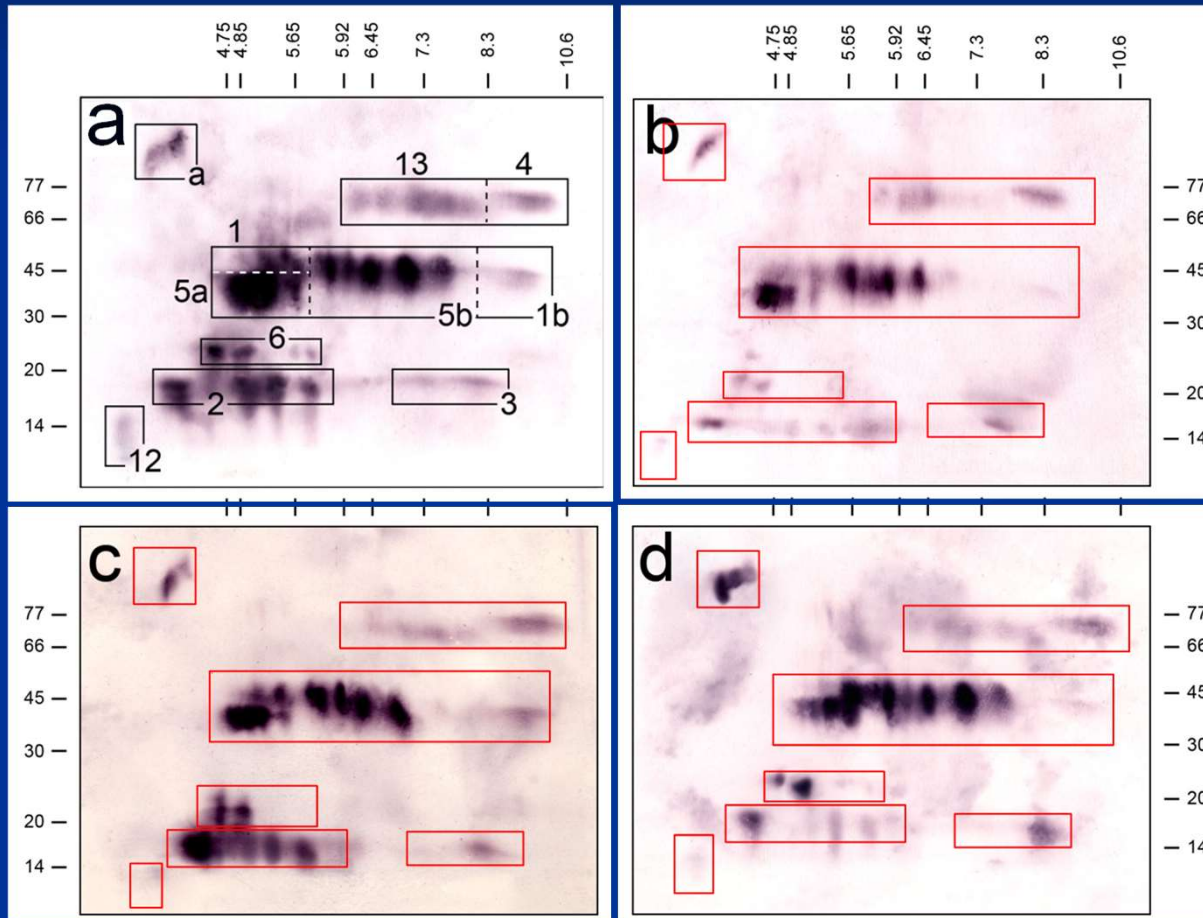
O<sub>3</sub>

SO<sub>2</sub>

↓  
Robustesse des groupes 1 et 5

Non exposé

NO<sub>2</sub>



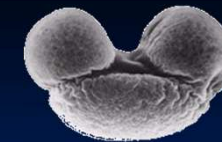
O<sub>3</sub>: diminution de la réactivité IgE des groupes 6, 2 et 12

NO<sub>2</sub>: peu d'effet

SO<sub>2</sub>: effet sur les groupes 2 et 12.



# Pollen de pin exposé au NO<sub>2</sub>



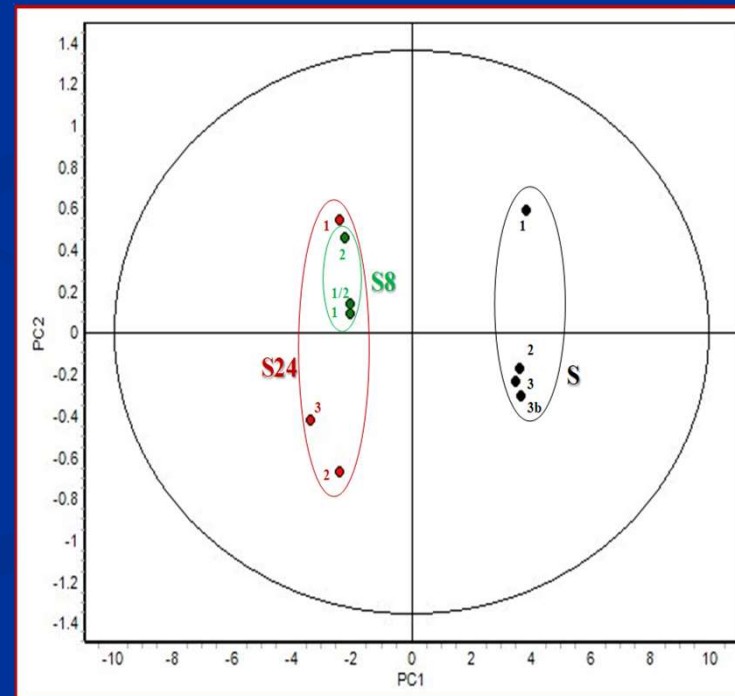
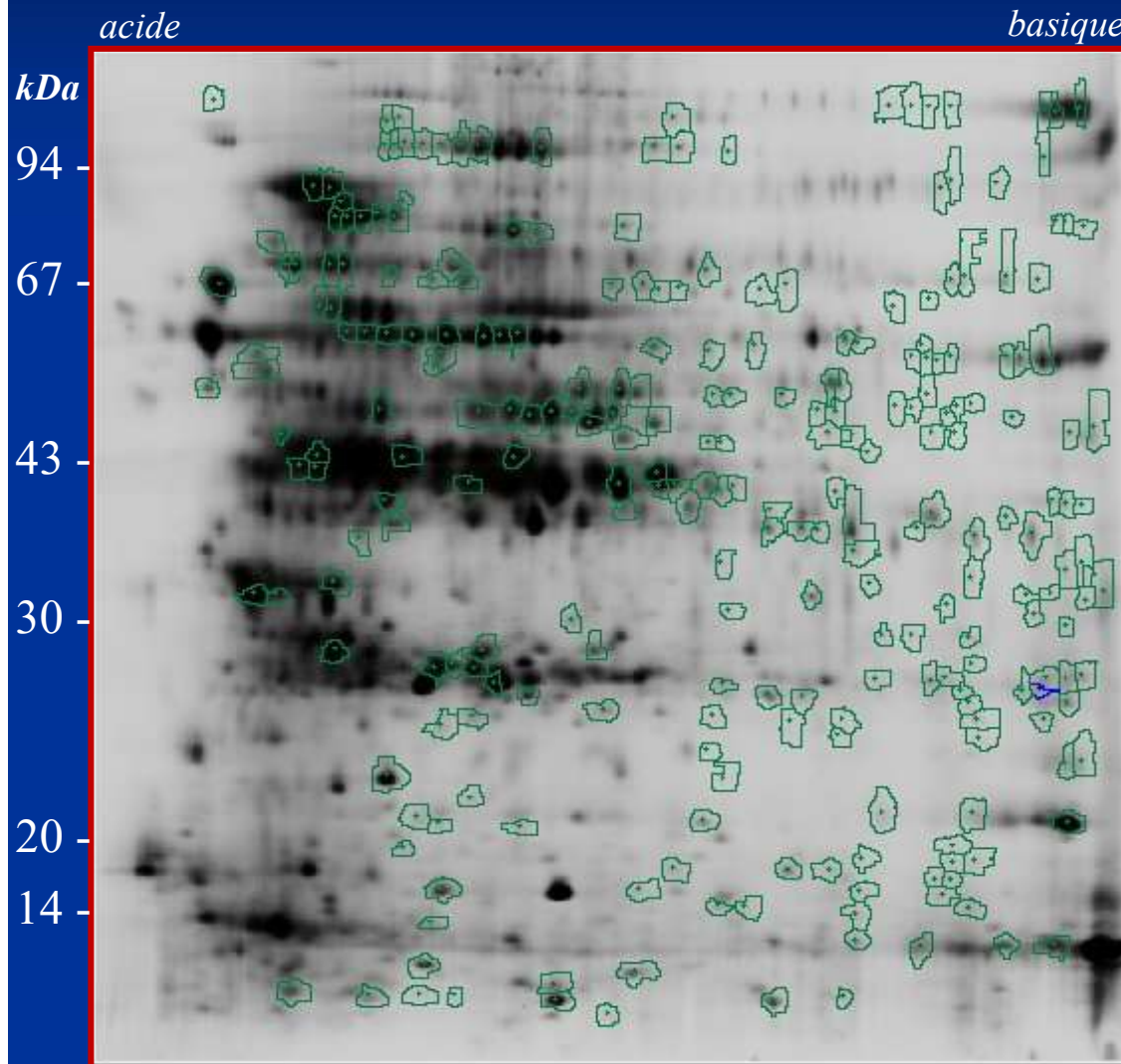
Exposition *in vitro* à NO<sub>2</sub>

Analyse en 2D-DIGE des extraits de pollen de pin exposé ou non

**263 spots protéiques sont exprimés "différemment"**

Analyse en composantes principales des protéines d'intérêt

S : Echantillons non pollués  
S8, S24: Echantillons pollués





# Pollen de pin exposé *in vitro* à O<sub>3</sub>

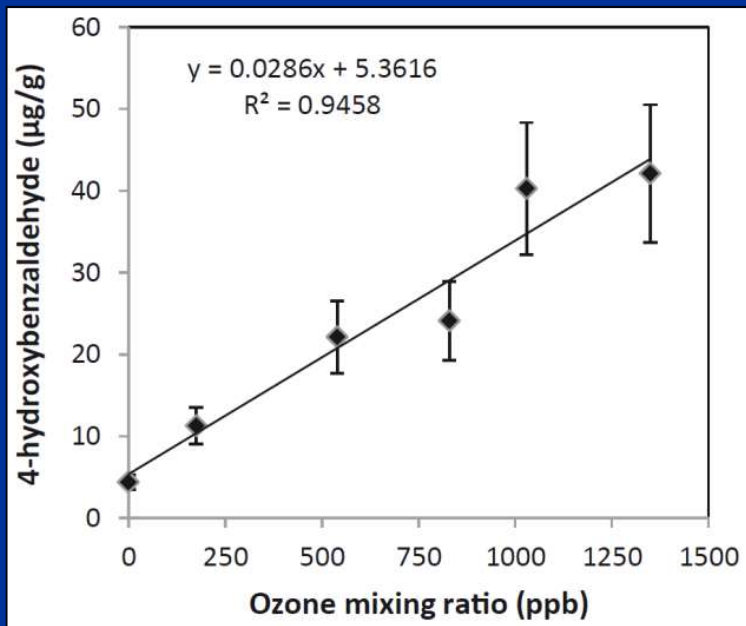
## Analyse de l'exposition de lipides

Naas et al., 2016, *Env Pollution*

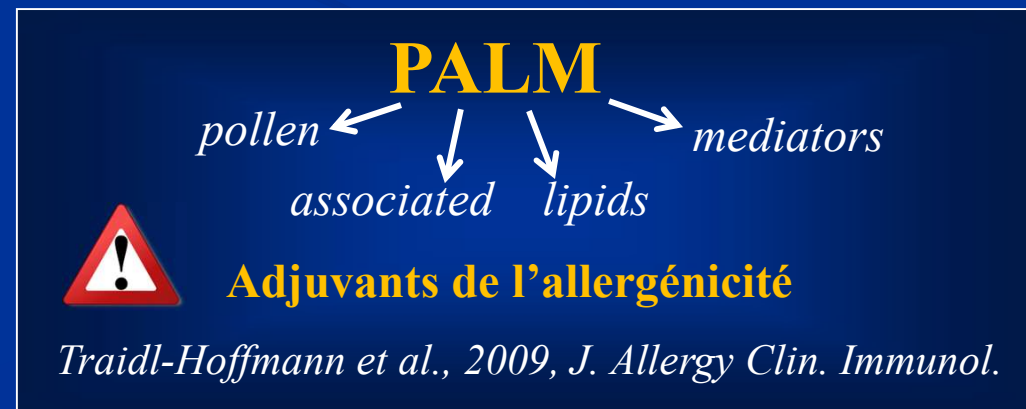
**Sporopollénine** : mélange de biopolymères recouvrant l'exine des pollens ("*pollen coat*")  
(protéines mais essentiellement des lipides -acides gras saturés et insaturés, alcanes, alcènes, alcools, aldéhydes, éther, phénols-)

### Sporopollénine

Monomère d'acide coumarique  $\xrightarrow{+ O_3}$  4-hydroxybenzaldehyde



**Rôle dans l'allergénicité ?**





# Impact sur les allergènes

## Modifications post traductionnelles

### Bet v 1: pollen de bouleau

nitration après un traitement  $O_3 + NO_2$  ou  $NO_2$  seul

*Franze et al., 2003, The Analyst, 2005, Env Sci Techno*

*Gruijthuijsen et al., 2006, Int Arch Allergy Immunol*

*Ackaert et al., 2014, PLoS one*

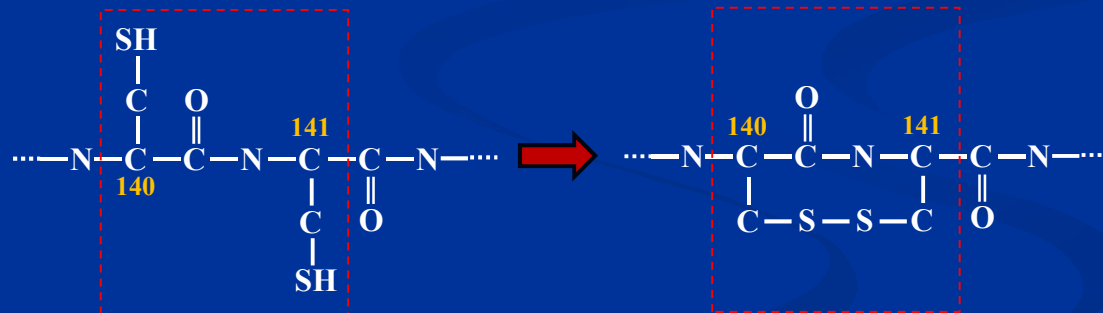
### Oligomérisation

*Kampf et al., 2015, Env Sci Techno*

### Hum j 1: pollen de houblon japonais

formation de pont disulfure après exposition de la protéine à  $O_3 + NO_2$

*Hong et al. 2018, Env Pollution*



### Phl p 1: pollen de phléole

hydroxylation des prolines augmenterait la réactivité IgE

*Petersen et al. 1998, Clin Exp Allergy*

# CONCLUSIONS

(Sénéchal et al 2015, ScientificWorldJournal.)

L'environnement et ses polluants agissent sur les sources allergéniques aéroportées, pollen essentiellement, à plusieurs niveaux:

- **Espèces d'arbres et de plantes**, par le réchauffement climatique entraînant:
  - une modification des aires de distributions conduisant à l'exposition de nouvelles populations
  - un allongement de la période de pollinisation et une augmentation de la quantité de pollen pour certaines espèces
- **Grains de pollens** par la pollution gazeuse et particulaire fragilisant les exines et favorisant ainsi la libération dans l'air ambiant de sous fractions et d'allergènes libres qui augmentent le potentiel sensibilisant des pollen
- **Allergénicité des pollens** par le caractère adjuvant de la pollution favorisant l'inflammation (immunité innée), une des caractéristiques de la réaction allergique.
- **Molécules allergéniques**: induction de modifications post traductionnelles dont l'impact sur la réaction allergique, immunitaire et inflammatoire reste à préciser

## PERSPECTIVES

Microbiote/pollution/allergie ?  
Épigénétique/pollution/allergie ?



# REMERCIEMENTS



## Allergie & Environnement

Hélène SENECHAL  
Marie-Ange SELVA  
Sanaz KEYKHOSRAVI  
Mahdokht MOSSALAEI

Rémy COUDERC  
Jocelyne JUST



Nicolas VISEZ  
Oumsaad NAAS  
Jinane FARAHA  
Cédric BROUSSARD  
Philippe CHAFEY  
Corinne BOCQUEL  
Alexandre MOTTA

Eva FERNEVIK  
Françoise ROGERIEUX  
Daniel BOUCHARD  
Youcef SHAHALI  
Michel THIBAUDON  
Jordina BELMONTE  
Gabriel PELTRE

