



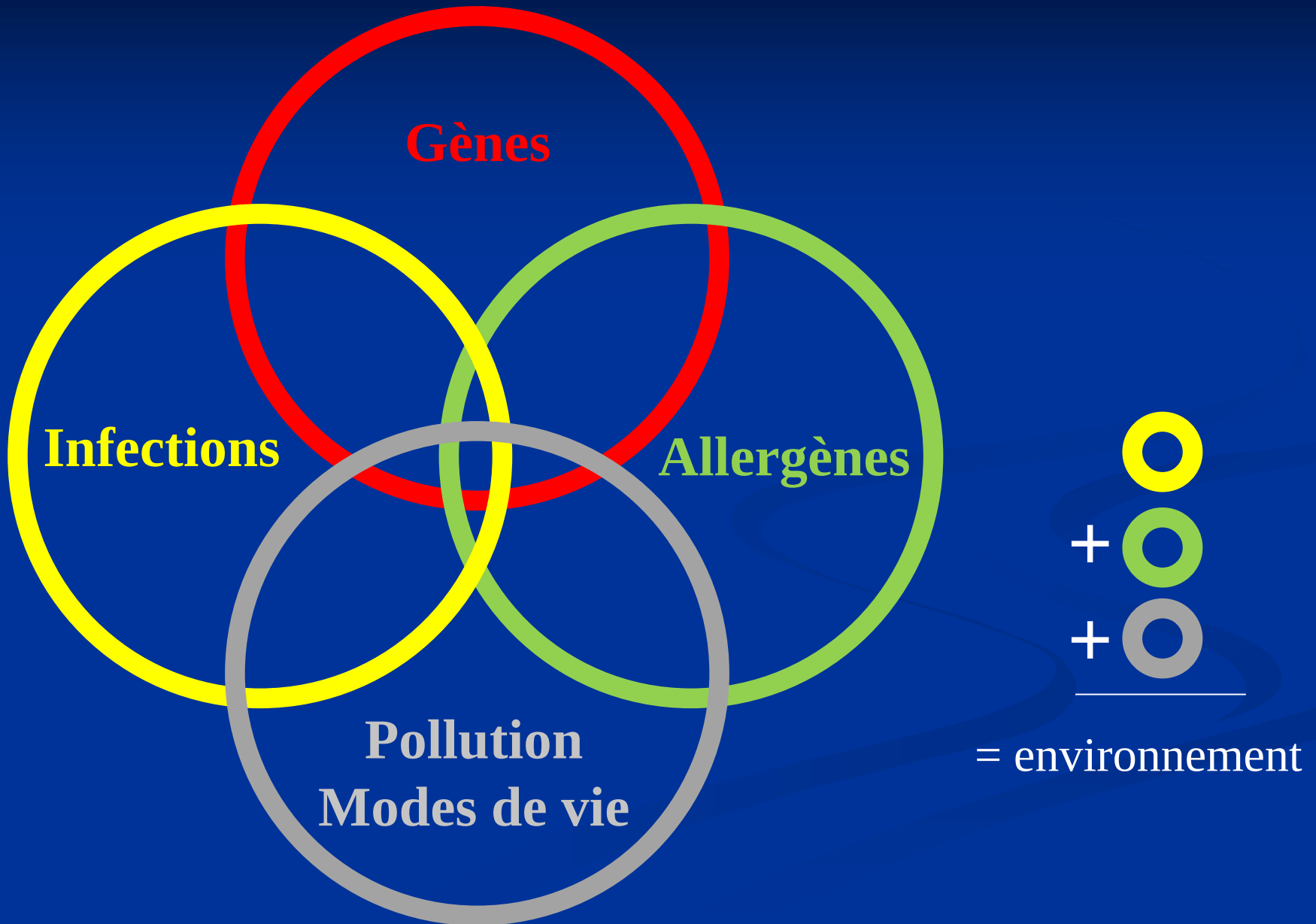
Impact des modifications de l'environnement sur le potentiel allergisant des plantes

Hélène Sénéchal

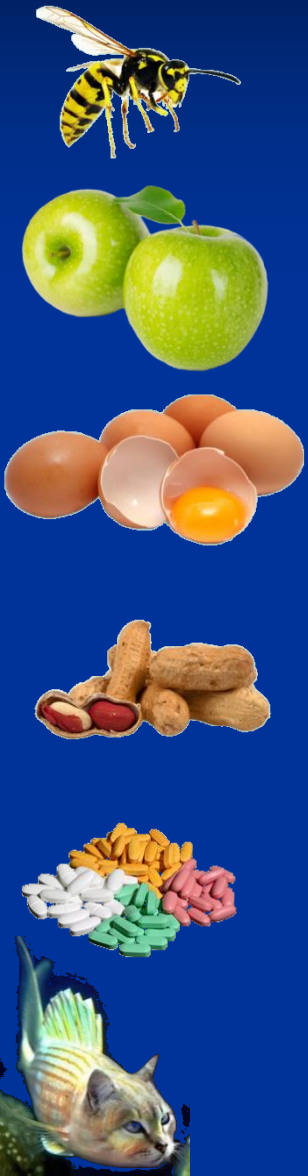


*Equipe de recherche « Allergie & Environnement »
Hôpital d'Enfant Armand Trousseau, Paris*

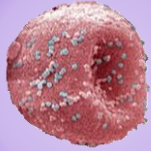
L'allergie est le résultat d'interactions



Les sources allergéniques



outdoor



Pneumallergènes

Pollution

-Les polluants gazeux primaires:

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

- Oxydes d'azote : NO_2 et NO_x
- Oxydes de soufre : SO_2
- Oxydes de carbone : CO_2 et CO_x

-Les polluants gazeux secondaires:

- issus de réactions chimiques des gaz entre eux

- Oxydes d'azote : NO_2
(à la fois polluant primaire et secondaire)
- Ozone: O_3 (issu de la transformation chimique de O_2 au contact avec NO_x et hydrocarbures en présence d'UV)

- Les polluants particulaires primaires:

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

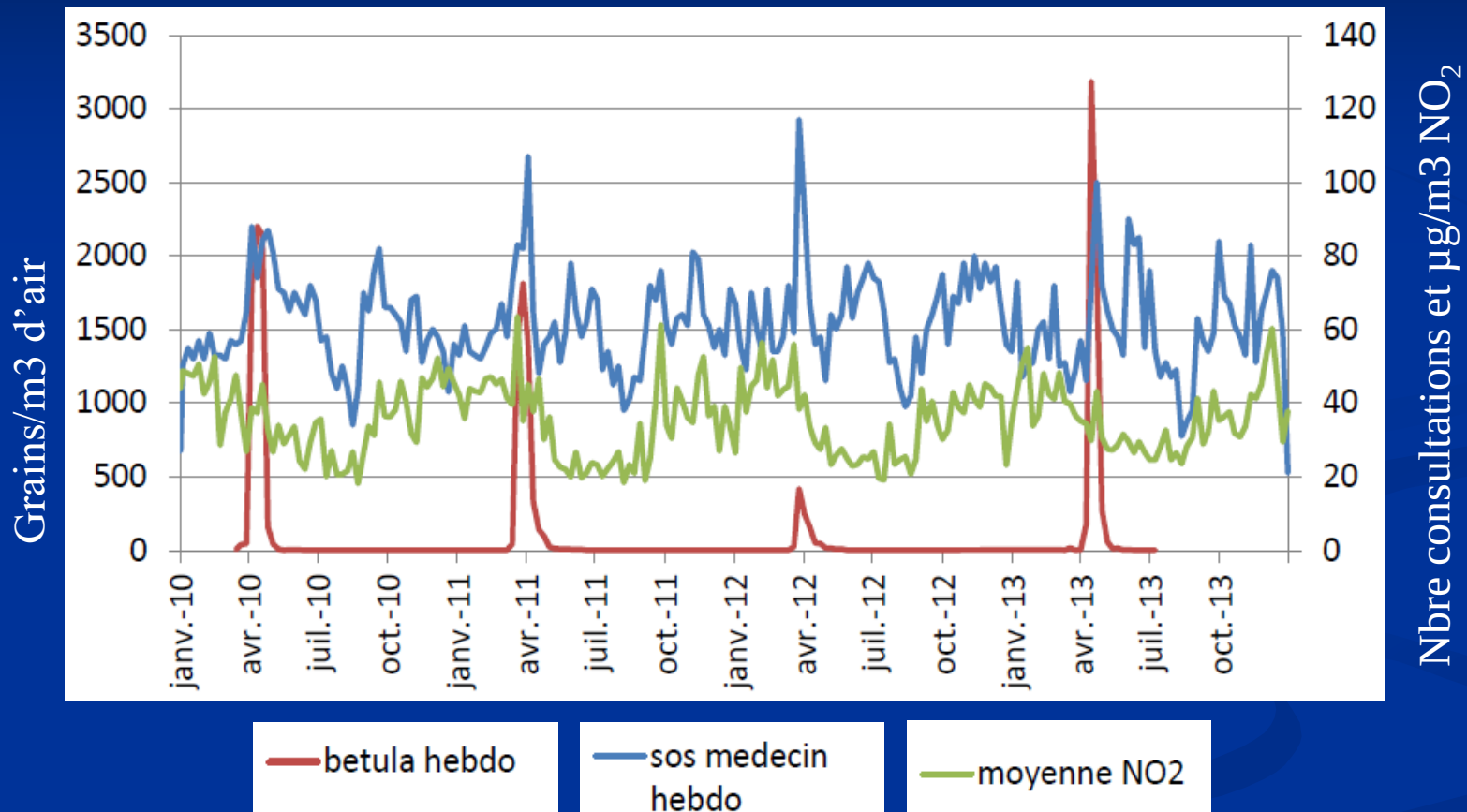
- Particules fines de diamètre $\leq 10\mu\text{m}$: PM_{10}
- Particules fines de diamètre $< 2,5\mu\text{m}$: $\text{PM}_{2,5}$
- Composés organiques volatiles: COV

- Les polluants particulaires secondaires:

issus de réactions chimiques des gaz (comme le NO_2 en particules de nitrate et le SO_2 en particules de sulfate)

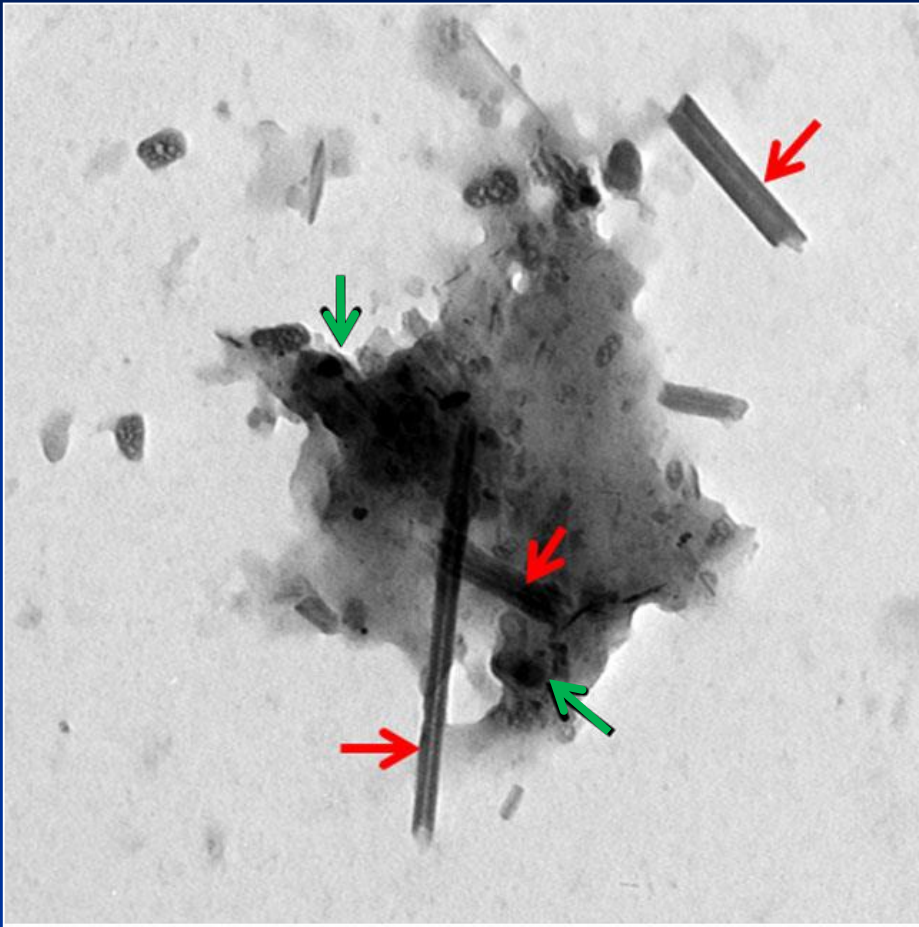
Les visites aux urgences coïncident avec les pics de pollution et d'émission de pollen

Paris, SOS médecins, pollen de bouleau, taux de NO₂

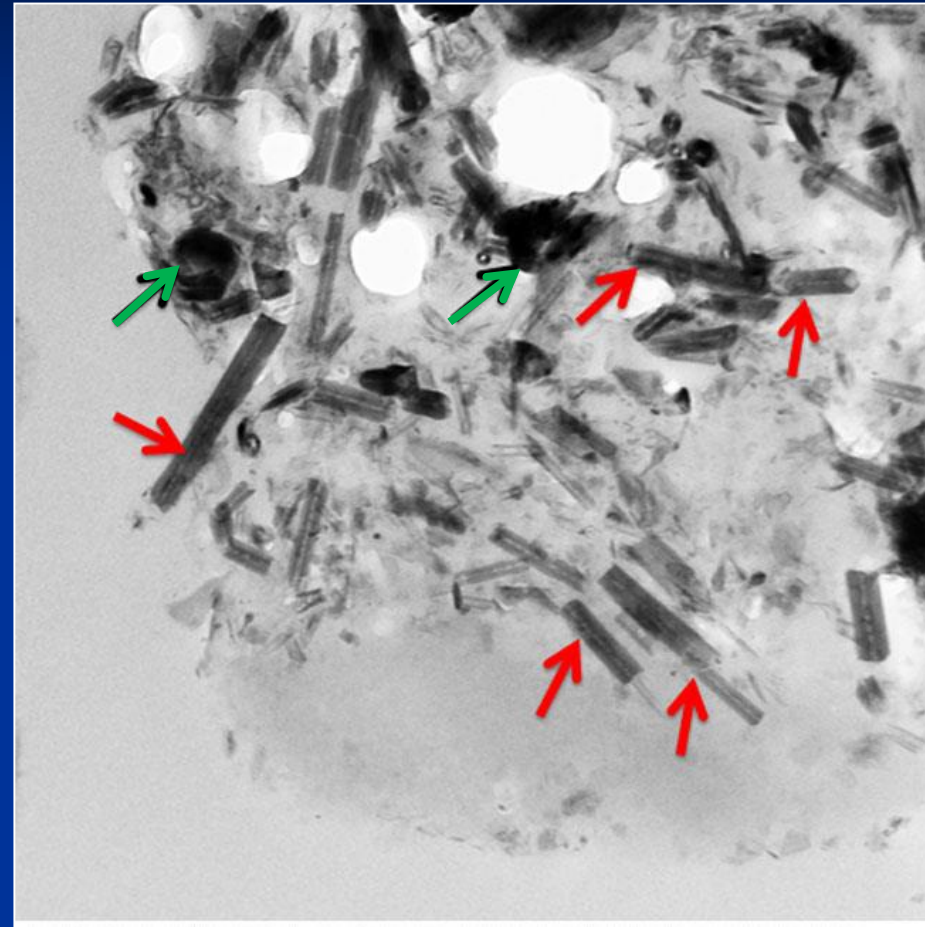


Corrélation observée aussi pour les PM₁₀ et PM_{2.5}

Des polluants particulaires dans les poumons



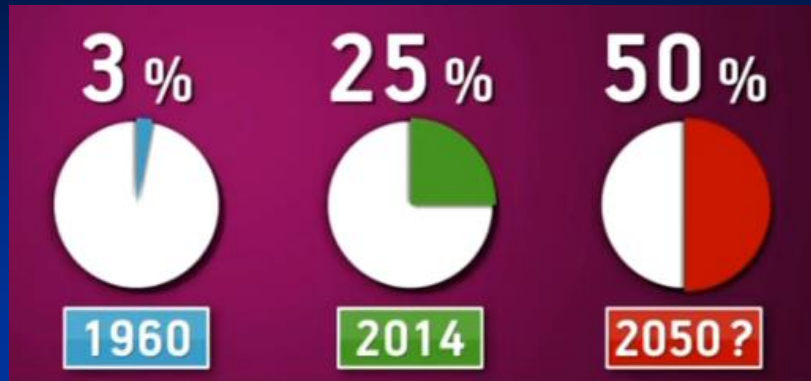
Nanotubes de carbone présents dans les pots d'échappement de voiture à Paris



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

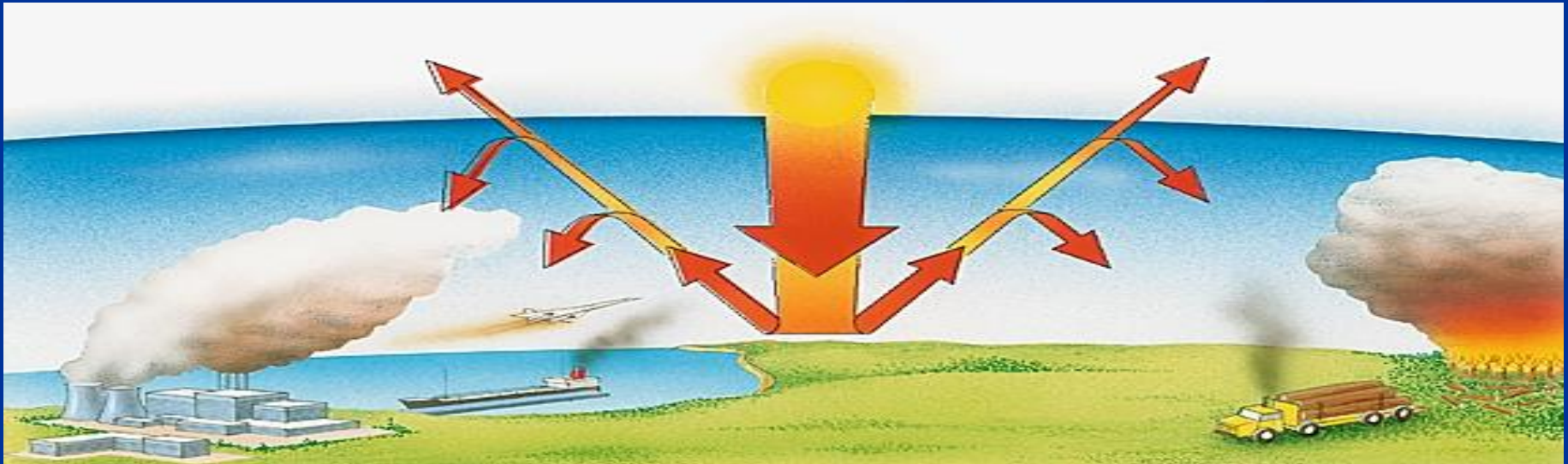
- Nanosphérules de carbone
- Nanotubes de carbone

- Effet sur l'augmentation des allergies



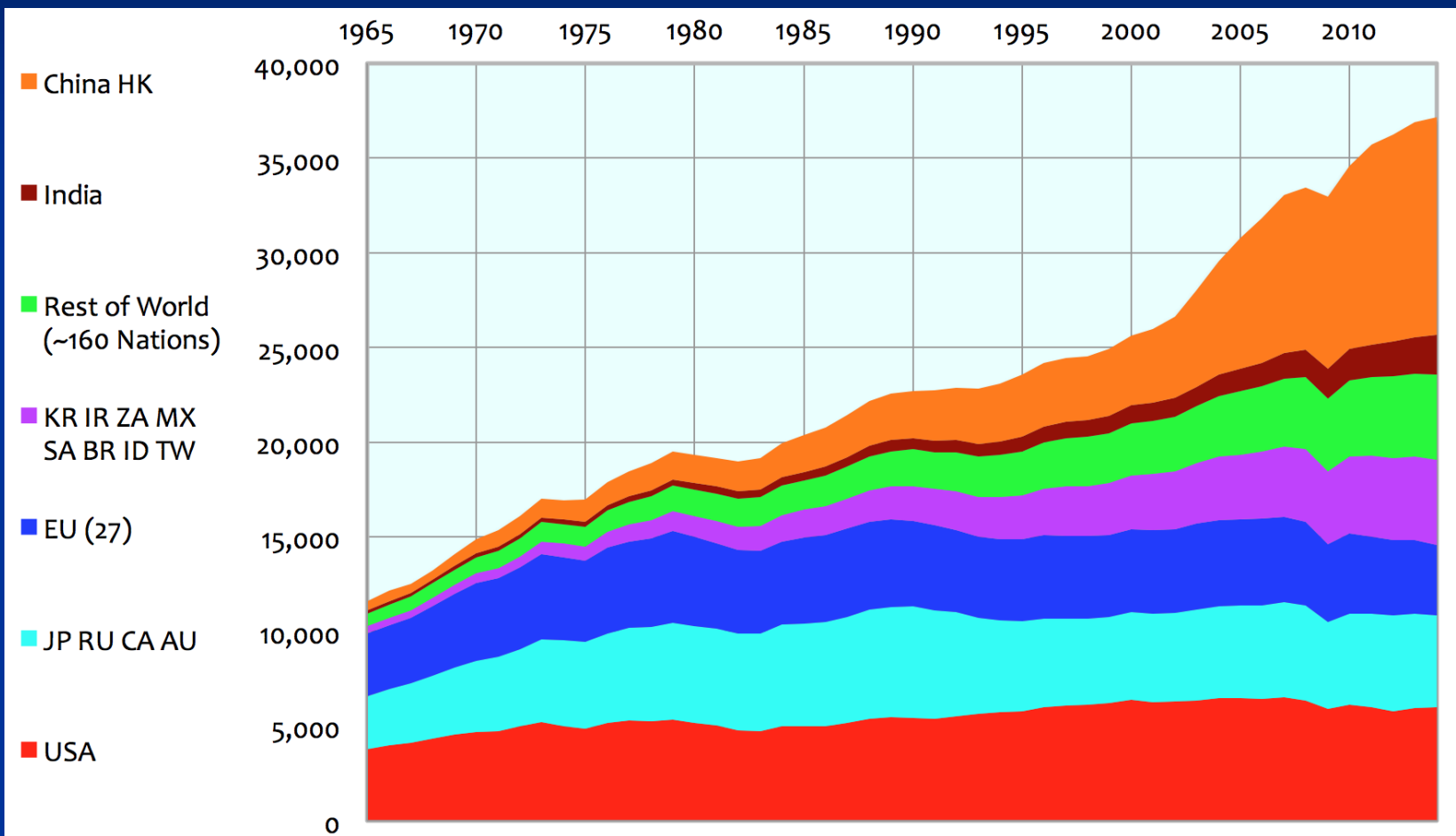
- Effets sur l'environnement

- 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)

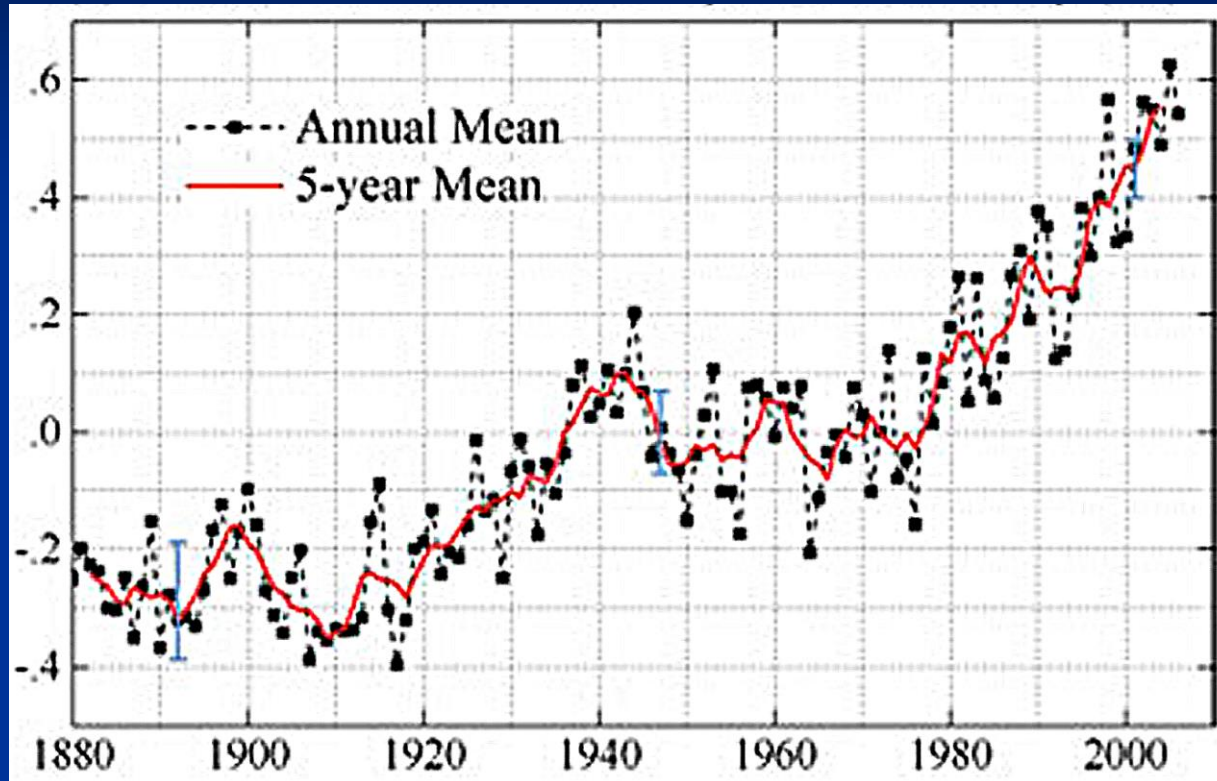


Emissions cumulées de CO₂ 1965-2014

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 trente dernières années

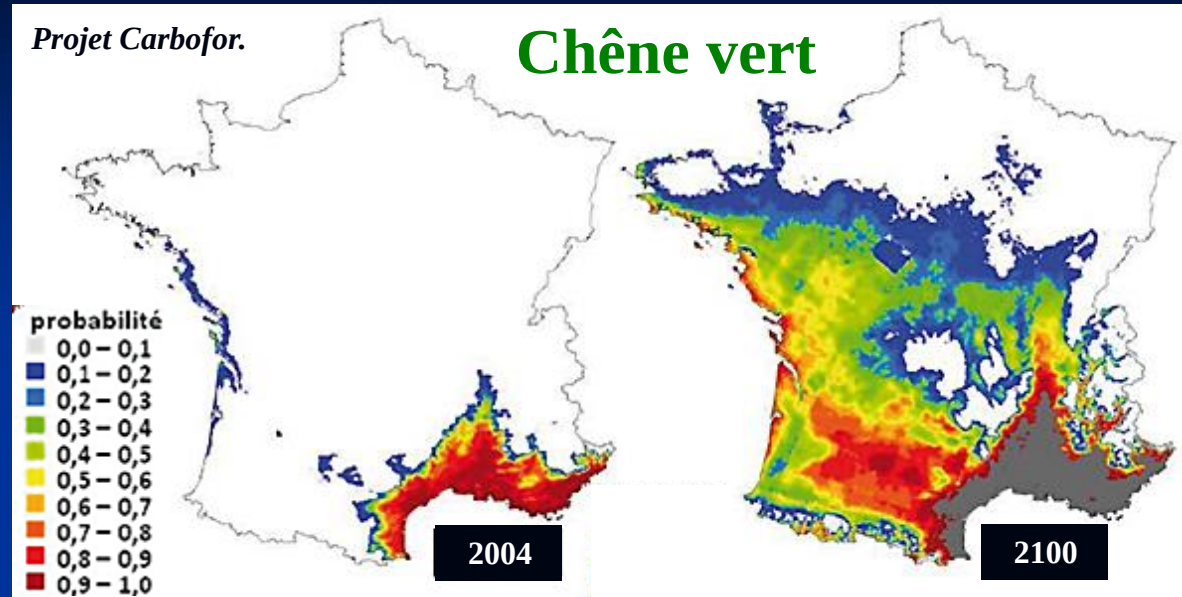
Impact sur la distribution des espèces

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

Probabilités d'occurrence :

0 : présence totalement exclue

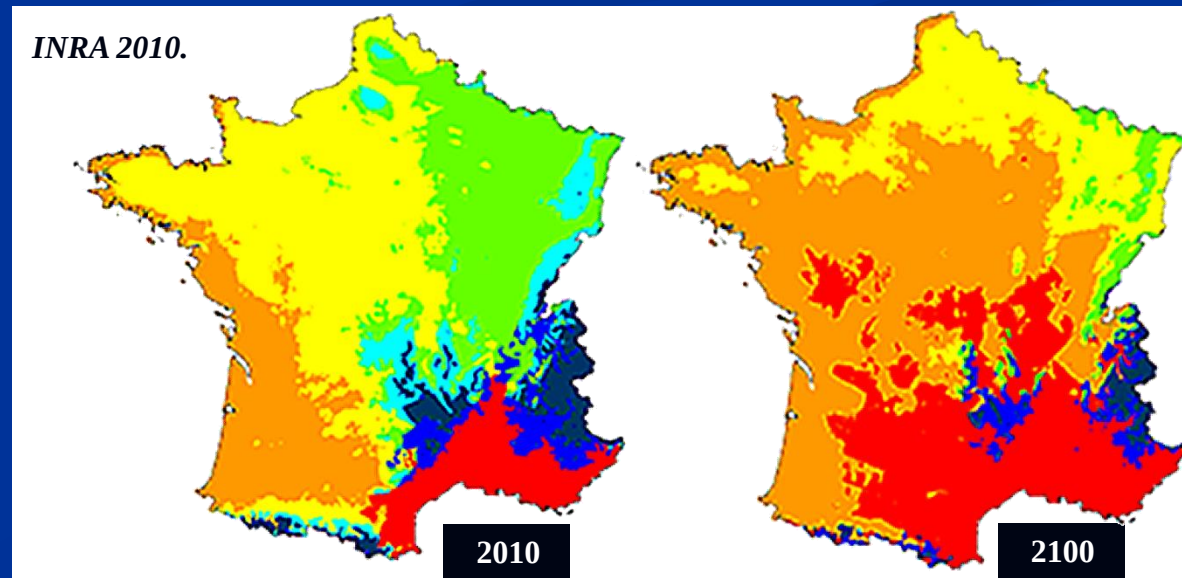
1 : présence certaine



Evolution des différents étages, climats et espèces

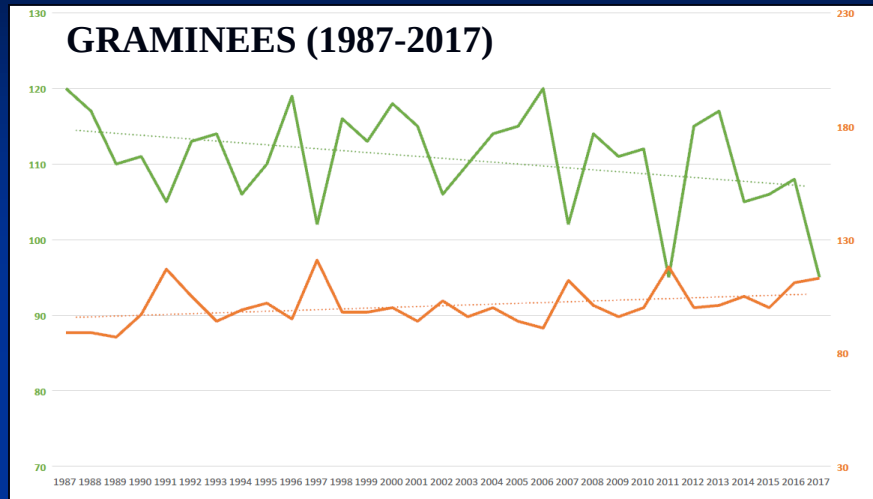
- Subalpin
- Montagnard
- Montagnes, collines
- Erables, sycomores, hêtres, ...
- Châtaigniers, néfliers, ...
- Sud-ouest
- Espèces méditerranéennes

→ **Cyprès** (*Cupressus*)



Autres impacts...

- Augmentation de la durée de pollinisation



RNSA

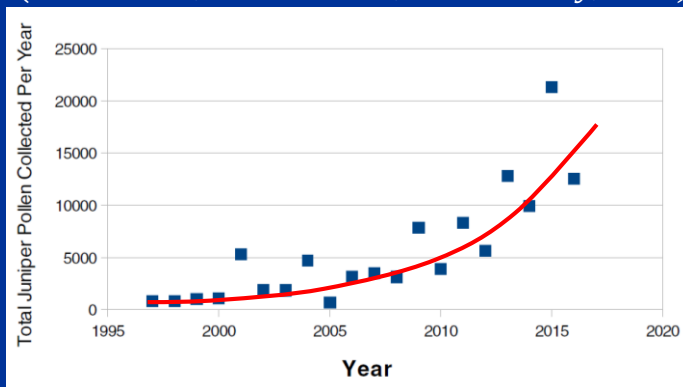
— date de début
— durée

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

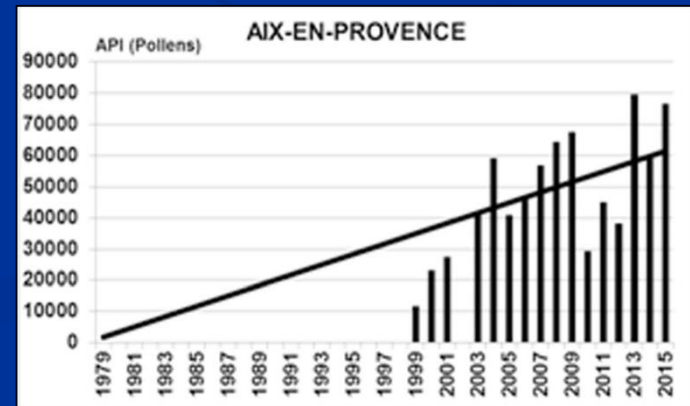
- Bouleau : stable
- Graminées: ↗
- Ambroisies: ↗
- Cupressacées: ↗

- Augmentation de la quantité de pollen émis

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

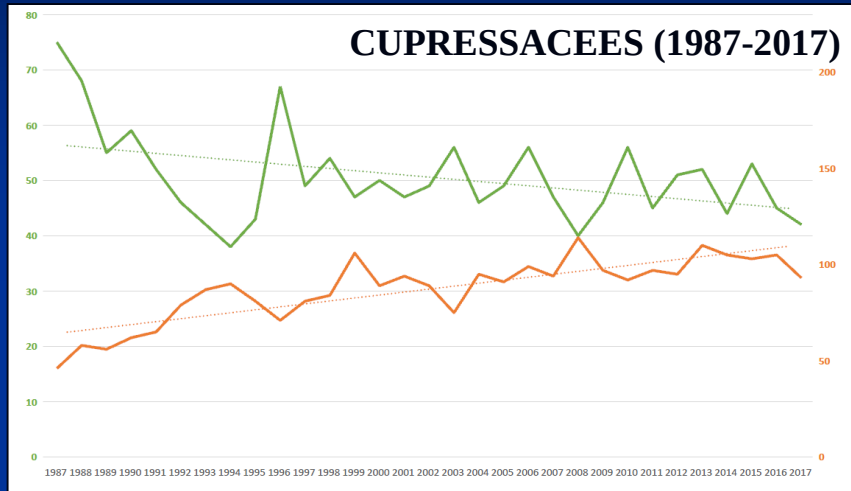


Index polliniques Cupressacées 1979-2015



Autres impacts...

- Augmentation de la durée de pollinisation

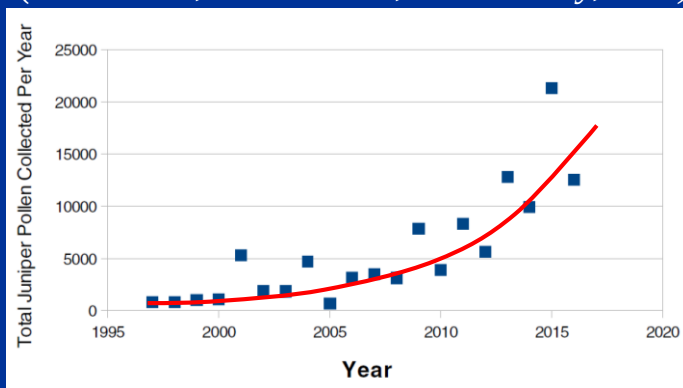


→ **Précocité** des débuts de saison
→ Dépend des espèces et des régions mais tendance à l'**augmentation**

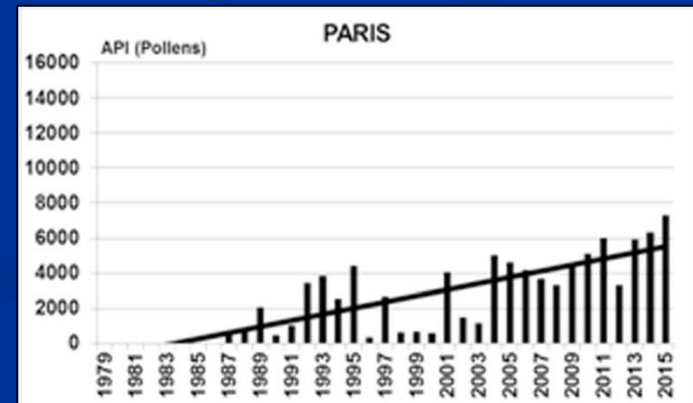
- Bouleau : stable
- Graminées: ↗
- Ambroisies: ↗
- Cupressacées: ↗

- Augmentation de la quantité de pollen émis

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



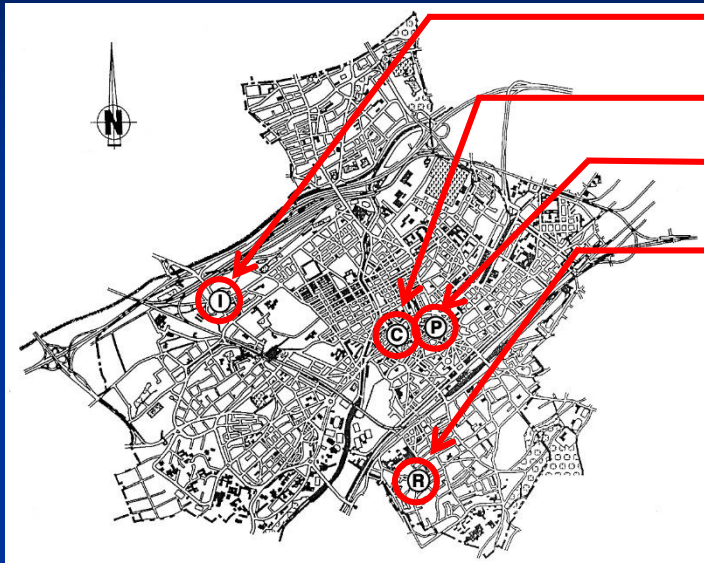
Index polliniques Cupressacées 1979-2015



Impact sur les pollens *Exposition in situ*

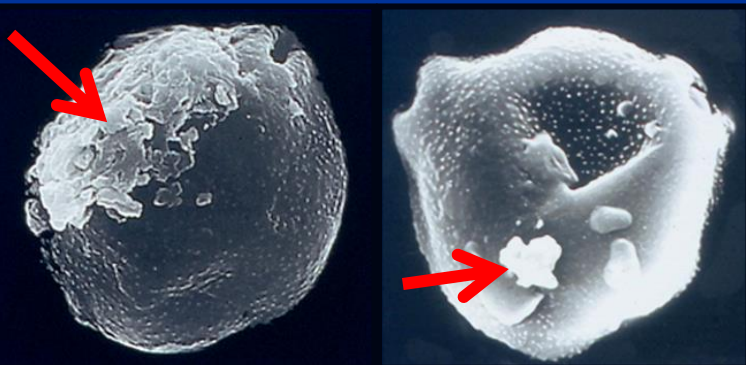
MULHOUSE (Peltre, Cerceau-Larrival et al. 1993, 1996, EAACI 2001)

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

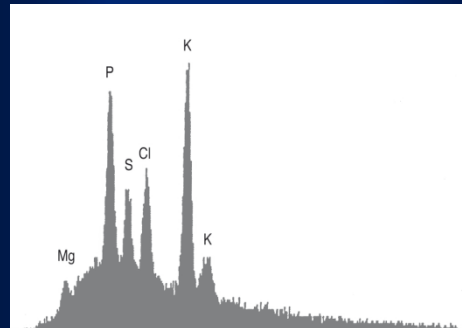


I : Zone Industrielle
C : Carrefour routier
P : Zone piétonne
R : Quartier résidentielle

Dépôts de polluants sur
les grains de pollen

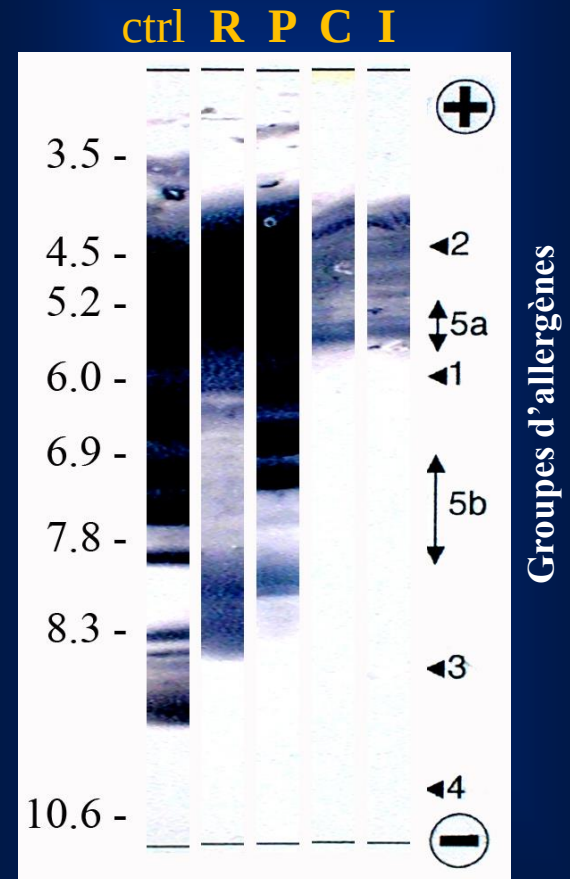


EDX
Energy Dispersive
X-ray spectrometry



Or
Titane
Aluminium
Fer
Platine
Calcium
Cuivre
Silice

**Allergènes extraits de
pollen de dactyle exposé**
(immunoblot après IEF)



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	modifications	<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>
---------	---	--

Ambroisie: un nouveau casse-tête pour les agriculteurs

...et pas seulement pour les allergiques

Ambroisie dans une culture de tournesol



➤ Pour éliminer l'ambroisie des cultures → l'ambroisie doit-être arrachée, déracinée, tondue, fauchée et broyée. Les sols doivent être travaillés

➤ Coût élevé pour les agriculteurs

Aires de distribution de l'ambroisie en France : elle se propage



Impact sur les pollens Exposition *in vitro*

Gaz polluants : CO₂, CO, SO₂, O₃, NO₂, mélange,

Doses: très variables (de la norme à parfois 100 fois plus -NO₂, SO₂-)

Pollen principalement étudiés:

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

TENDANCES

Germination : ↘

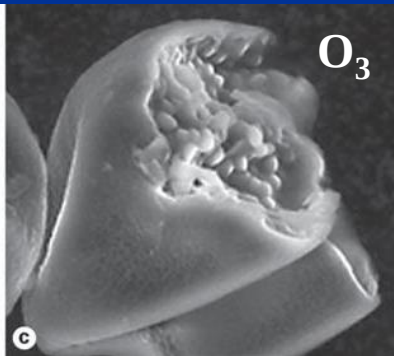
Protéines totales: = ou ↘

Allergènes: ↗ ou = ou ↘

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

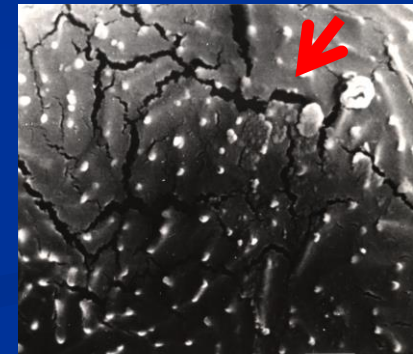


Cassures



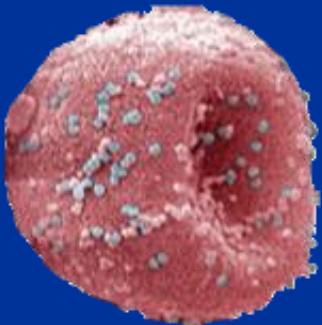
Eclatement

Dactyle: *Traffic routier*



Fissures

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

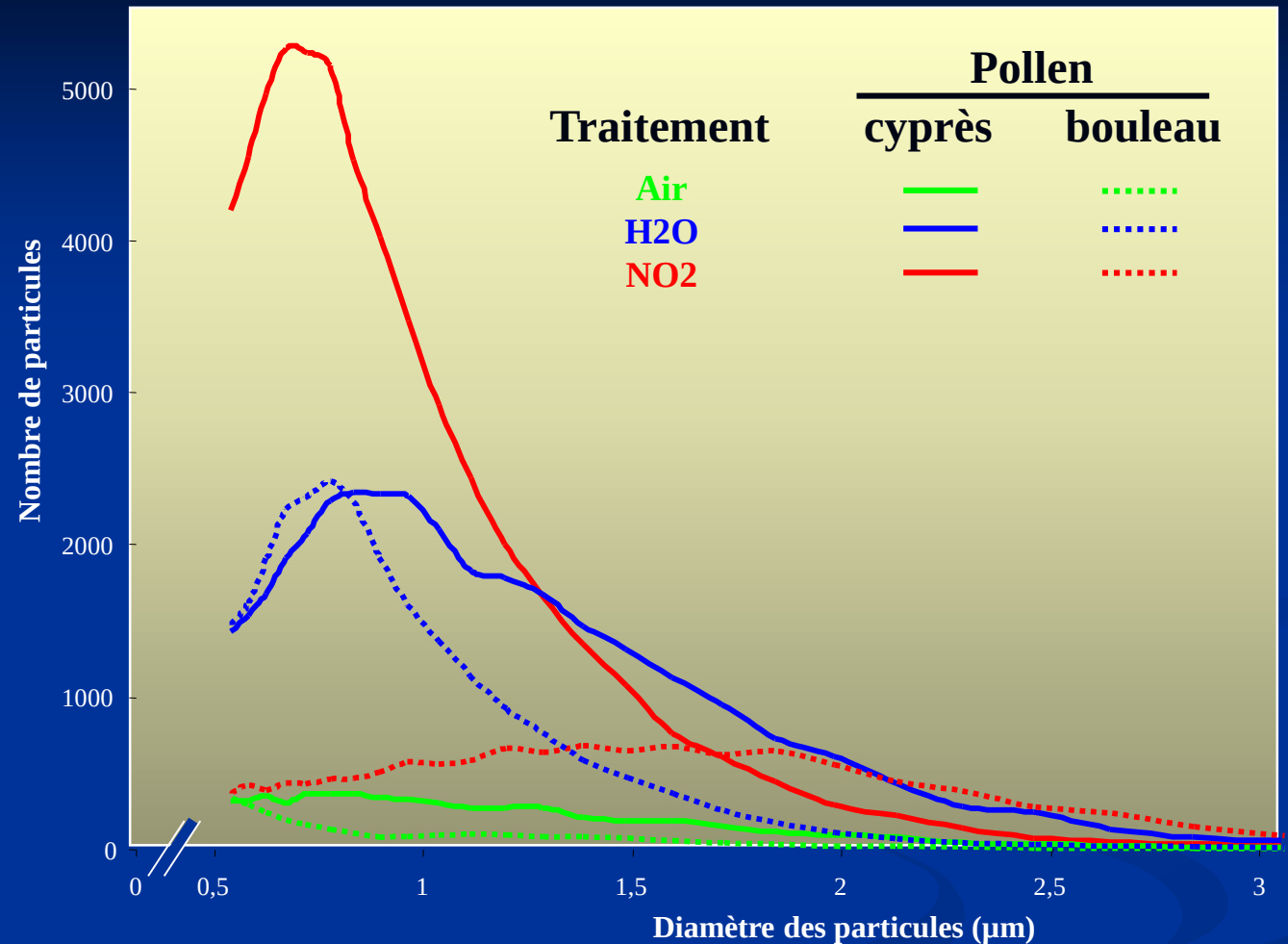
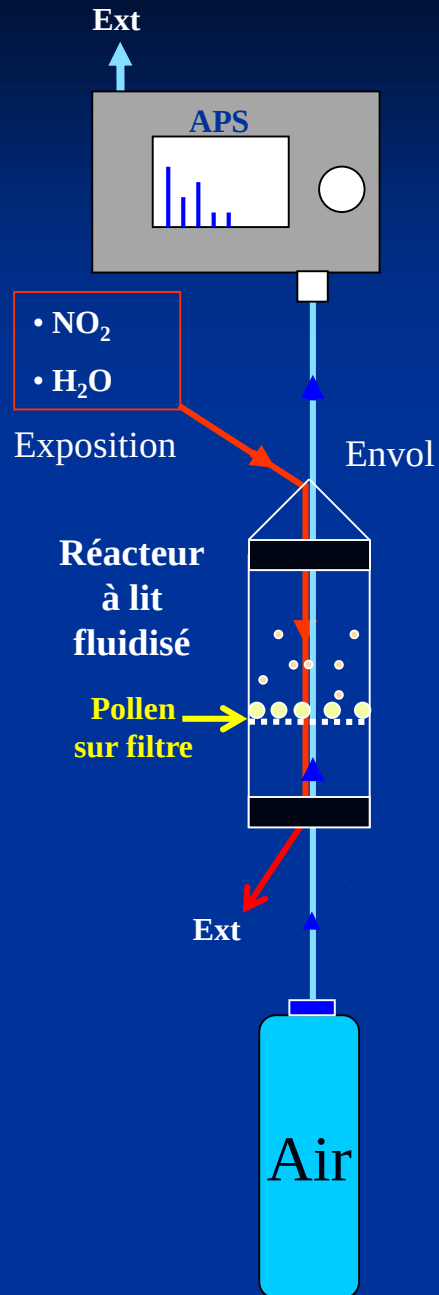


« effondrement »

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

- | | | |
|-------------|---|-----------|
| - Graminées | ➔ | granules |
| - Cyprès | ➔ | orbicules |

NO₂ : production de particules

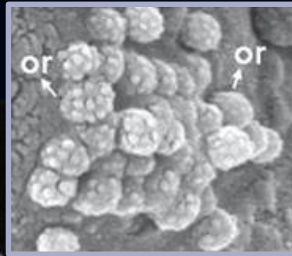


➡ NO₂ favorise l'émission de particules (orbicules) de pollen de cyprès et n'a pas d'effet sur le pollen de bouleau

➡ H₂O entraîne une libération de particules de la part des deux pollens

Les sous-fragments contiennent des allergènes

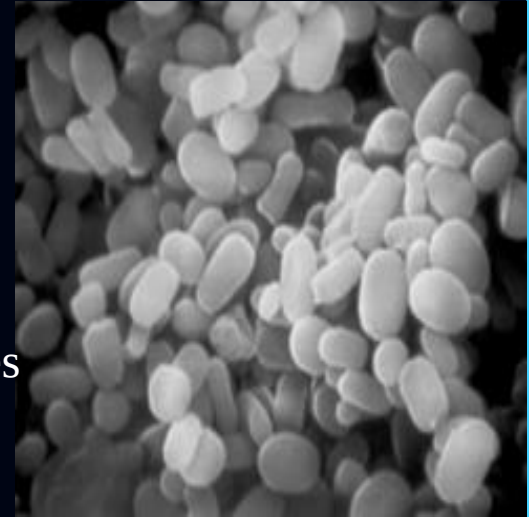
Cyprès



Orbicules
300-600 nm

Acc.V Spot Magn Det WD Exp | 10 µm
25.0 kV 3.0 2494x SE 12.3 0 ARIZONICA POLLEN

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 +++)



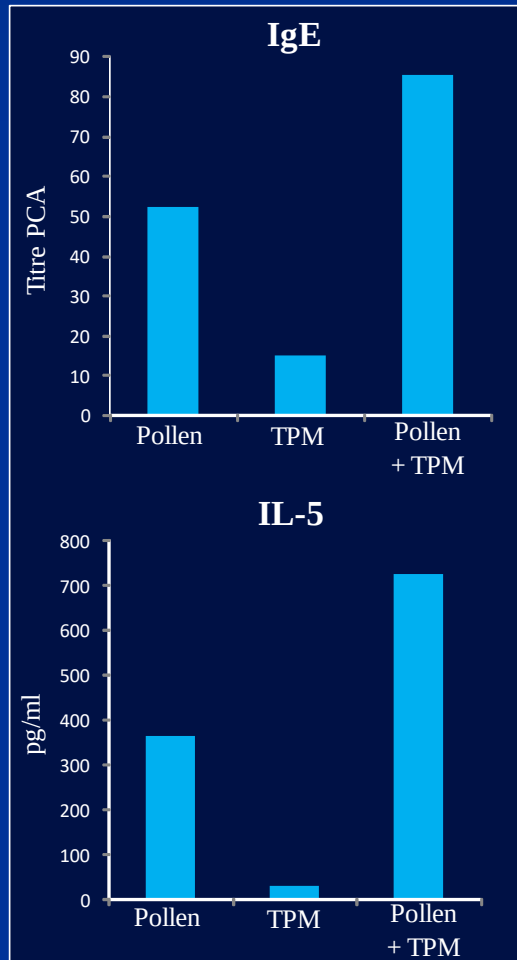
Les particules de trafic routier sont un adjuvant pour la réponse Th2 au pollen de bouleau

Immunisation:

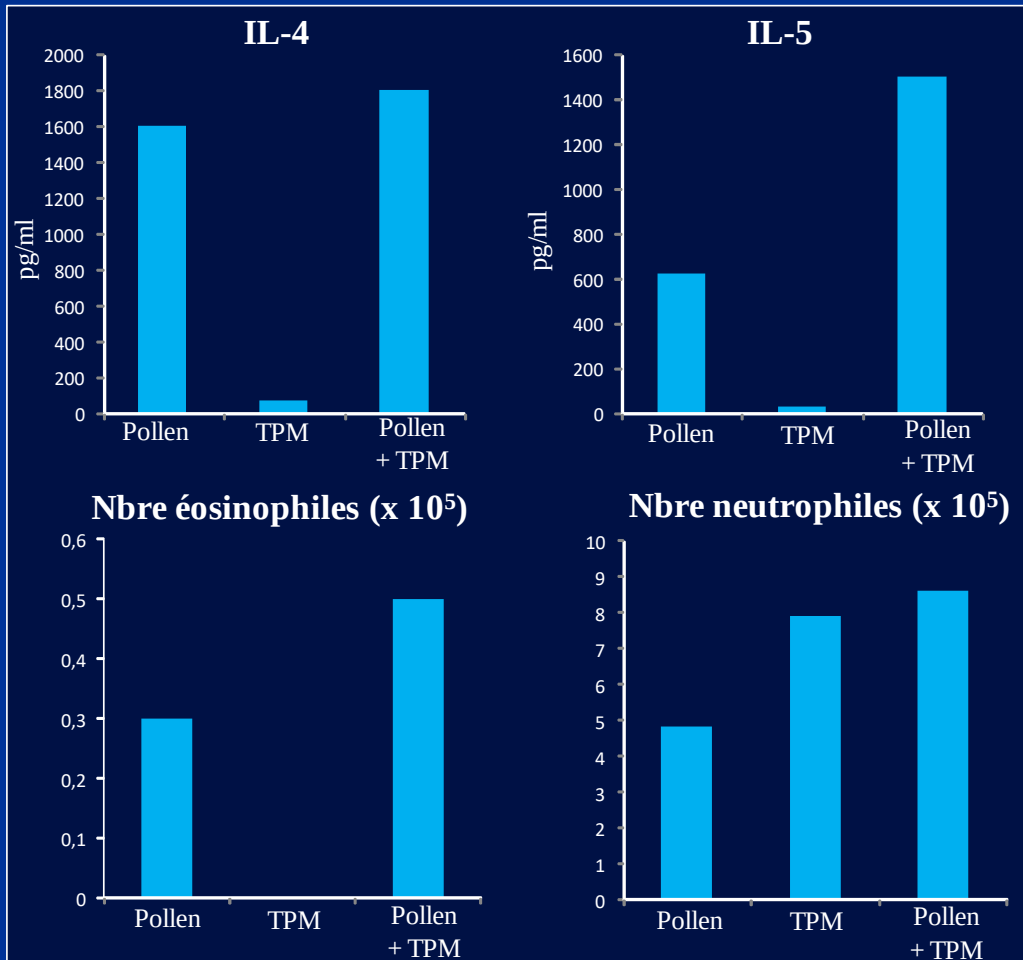
Fernvik et al., Clin. Exp. Allergy, 2002.

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

SÉRUM



LAVAGE BRONCHO ALVÉOLAIRE



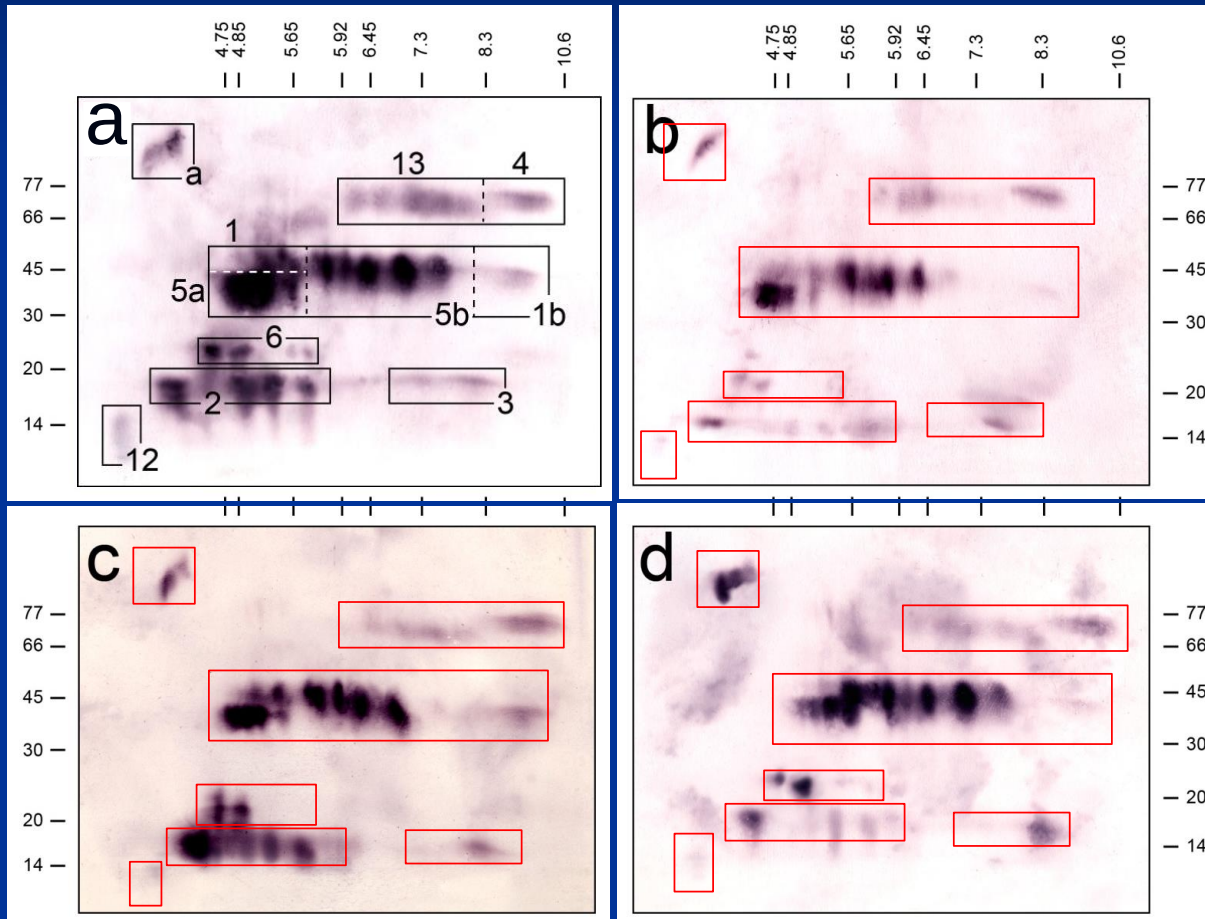
Impact sur les allergènes

Pollen de phléole : réactivité IgE

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

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

Non
exposé



NO₂



O₃

Exposition
contrôlée
in vitro

SO₂



Robustesse
des groupes
1 et 5

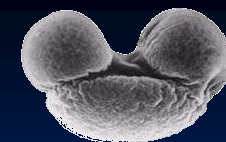
O₃: diminution de la réactivité IgE des groupes 6, 2 et 12

NO₂: peu d'effet

SO₂: effet sur les groupes 2 et 12.



Pollen de pin exposé au NO_2



Exposition *in vitro* à NO_2

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

acide

basique

kDa

94

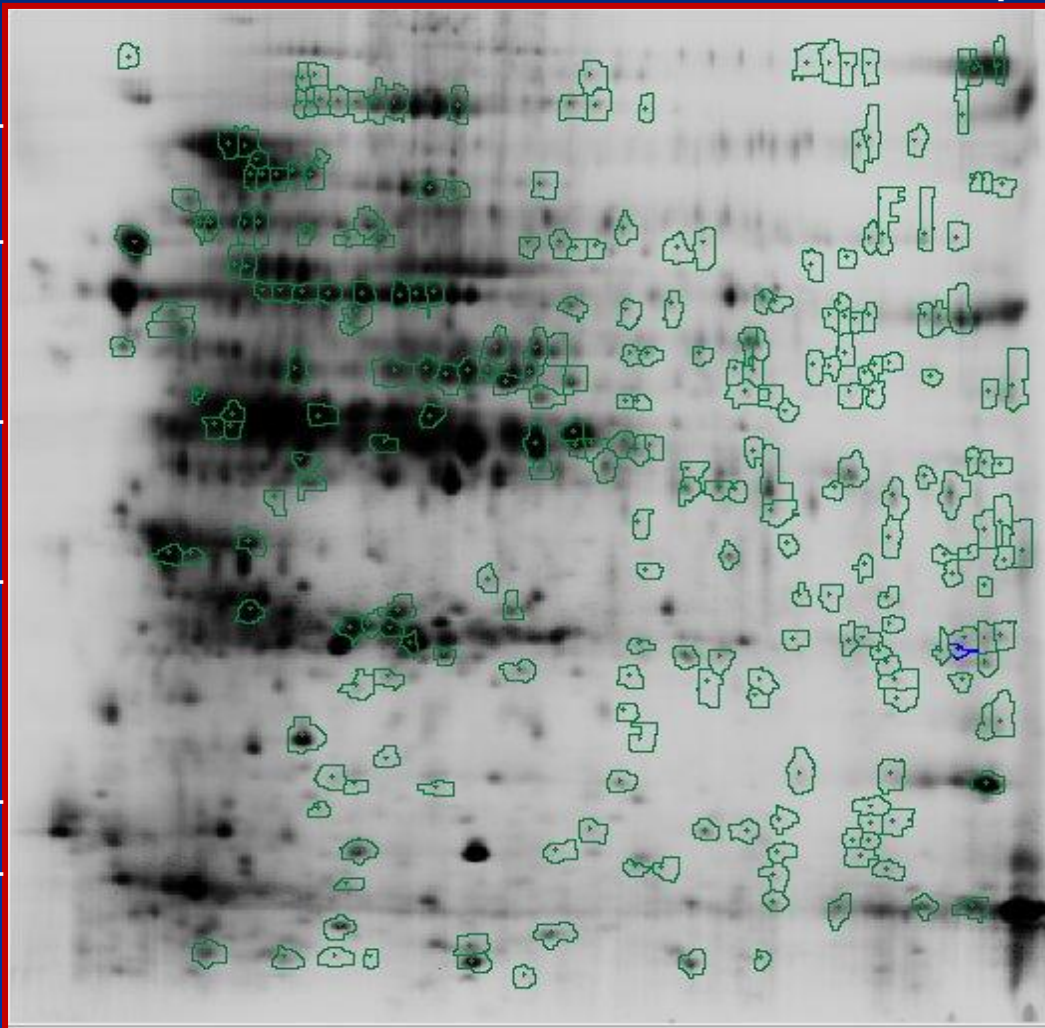
67

43

30

20

14

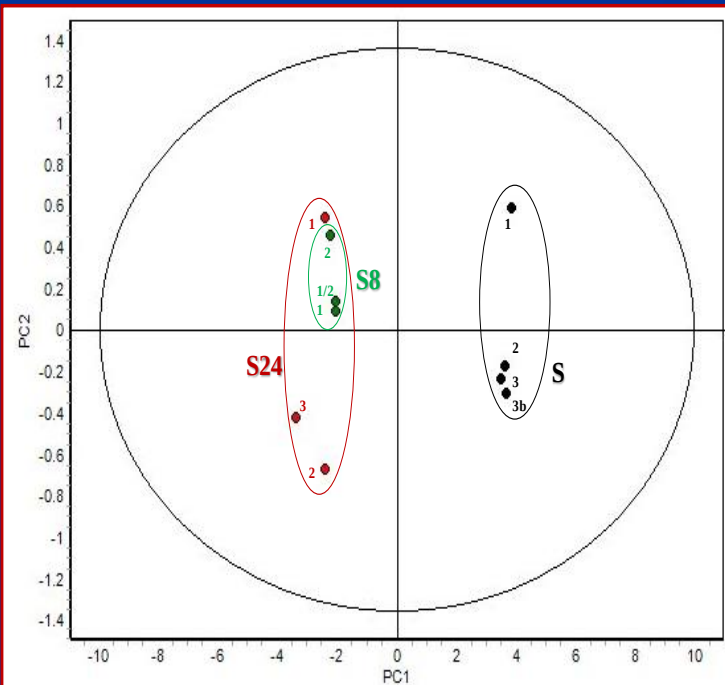


263 spots protéiques sont exprimés "différemment"

Analyse en composantes principales des protéines d'intérêt

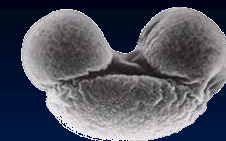
S : Echantillons non pollués

S8, S24: Echantillons pollués





Pollen de pin exposé *in vitro* à O₃



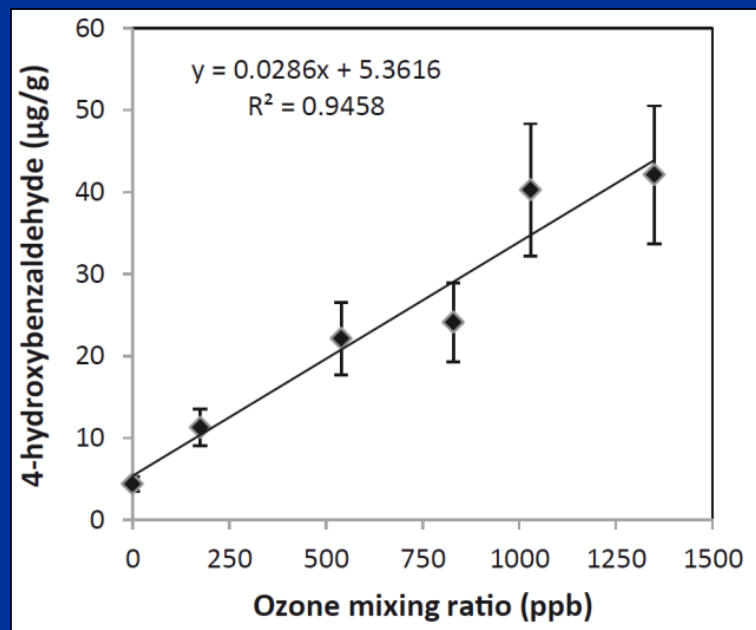
Analyse de l'exposition de lipides

Naas et al., 2016, Env Pollution

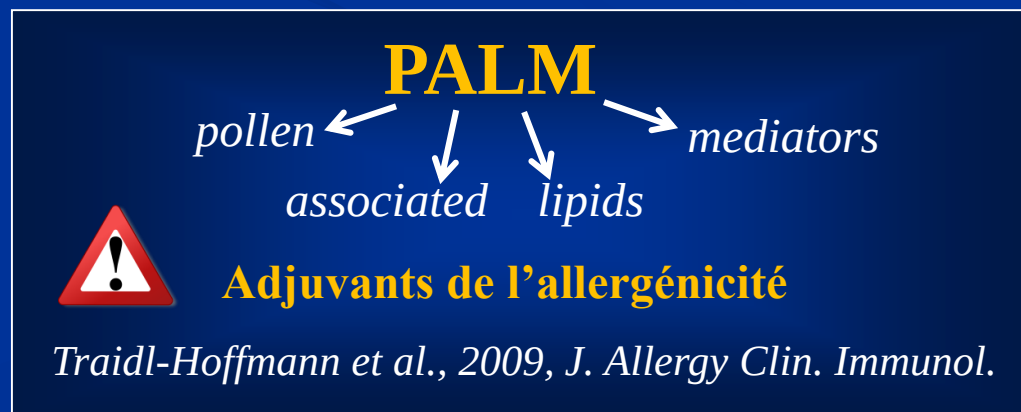
Sporopollénine : mélange de biopolymères recouvrant l'exine des pollens ("*pollen coat*")
(protéines mais essentiellement des lipides -acides gras saturés et insaturés, alcanes, alcènes, alcools, aldéhydes, éther, phénols-)

Sporopollénine

Monomère d'acide coumarique + O₃ → 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

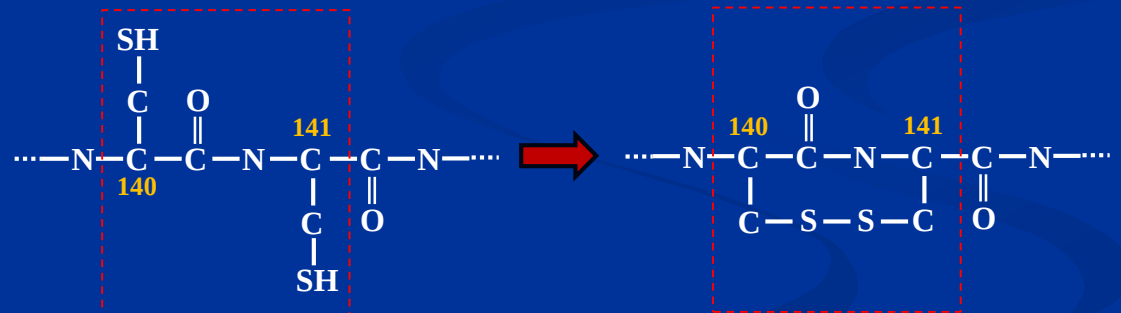
Oligomérisation

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

Les perturbateurs endocriniens

Impact sur les humains et sur l'environnement

- Perturbateurs endocriniens: substances chimiques présentes dans l'environnement
- Impacts sur la santé → la fertilité masculine et féminine, puberté précoce, augmentation du nombre de cancer du sein et de la prostate (Alkylphénol, bisphénol et parabène)
- Impact sur l'allergie: Etudes épidémiologiques, *in vitro* et *in vivo* (modèle animal)
 - Pesticides tels que les tributylétains (TBT) (oreillers anti-allergéniques, aérosols pour les pieds.....)
 - Modèle souris: ingestion de TBT
 - Immunité Th2 ↗
 - Inflammation respiratoire ↗
 - Stress oxydatif ↗

Perturbateur endocrinien	Exemple de produits	Réponse immunitaire			
		IL-4	IgE	Th1	Th2
Diphénol	Boîtes de conserve,				
Bisphénol A (BPA)	lentilles ophtalmiques, instruments	+	+	++	+
Diethylstilbestol (DES)	médicaux, ustenciles en plastique	NF	+	NF	NF
Alkylphénol	Pesticides, peintures, spermicides				
Nonylphénol (NP)	produits de coloration de cheveux	+	+	-	+
Octylphénol (OP)	cosmétiques	+	NF	-	+
Phthalate	Plastiques type PVC, colles,				
Diethylhexyl phthalate (DEHP)	parfums, cosmétiques,	+	+	NF	NF
Diisononyl phthalate (DINP)	produits d'entretien parfumés	+	+	NF	NF

Kato et al. 2013, *Toxico Appl Pharmaco*
 Chalubinski and Kowalski, 2006, *Allergy*

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	Not determined	Up
2	Osem gene	Down
3	Replication protein A1	Down
4	Not determined	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	No significant match	Down
14	MADS box-like protein	Up
15	Calmodulin	Down
16	Protein phosphatase	Up
17	No significant match	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	Not determined	Up	
2	Osem gene	Down	
3	Replication protein A1	Down	
4	Not determined	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	No significant match	Down	
14	MADS box-like protein	Up	
15	Calmodulin	Down	grass, olive pollen...
16	Protein phosphatase	Up	
17	No significant match	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	Alternaria, cockroach, birch pollen ...
32	Hypothetical protein	Down	
33	Chaperonin HSP60	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)

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

Pascal PONCET
Marie-Ange SELVA
Sanaz KEYKHOSRAVI
Mahdokht MOSSALAEI

Rémy COUDERC
Jocelyne JUST



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

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

