

Séance dédiée : « Allergologie : une nouvelle spécialité pour lutter contre une épidémie liée à notre environnement »

COMMUNICATION

Pollution de l'air et baisse de la biodiversité : quels enjeux pour le patient allergique ?

MOTS-CLÉS : POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE. BIODIVERSITÉ. EXPOSOME. MICROBIOME. ASTHME. ALLERGIES

Air pollution and biodiversity loss: what are the concerns for the allergic patient?

KEY-WORDS: ATMOSPHERIC POLLUTION. BIODIVERSITY. EXPOSOME, MICROBIOME. ASTHMA. ALLERGIES

Isabella ANNESI-MAESANO *

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

Au cours des dernières décennies, la prévalence de l'asthme et des allergies a doublé. Cette élévation du nombre d'asthmatiques et d'allergiques est due à des causes environnementales ; les modifications génétiques nécessitant des périodes plus longues que quelques décennies pour se produire. Les facteurs de risque environnementaux peuvent entre autres agir sur les marques épigénétiques et ainsi bloquer la fonctionnalité des gènes, parfois même les rendre inopérants. La pollution atmosphérique et la perte de biodiversité sont parmi les facteurs environnementaux le plus souvent évoqués pour expliquer cette augmentation.

* Équipe Epidémiologie des Maladies Allergiques et Respiratoires, IPLESP INSERM Sorbonne Université, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27, rue Chaligny 75571 Paris cedex 12 isabella.annesi-maesano@inserm.fr

Tirés à part : Professeur Isabella ANNESI-MAESANO (même adresse)

Article reçu le 30 avril 2018 et accepté le 18 juin 2018

Depuis une cinquantaine d'années la pollution atmosphérique de l'intérieur et de l'extérieur a augmenté notamment en raison de l'urbanisation. De plus en plus de données expérimentales et épidémiologiques de populations relient celles-ci non seulement à l'aggravation mais aussi au développement de l'asthme et des allergies. En même temps, on a assisté à une perte de biodiversité, ce qui peut affecter la capacité immunomodulatrice de l'intestin et des poumons entre autres, et ainsi faciliter le développement de la réponse allergique dans ces organes comme commencent à le montrer des données récentes. Des actions sont possibles pour lutter contre ces deux facteurs. Cependant, c'est par la prise en compte simultanée des différentes expositions par une approche exposomique au cours de la vie en vue de la mise en œuvre d'une prévention personnalisée que la progression des allergies pourra être arrêtée.

SUMMARY

In recent decades, the prevalence of asthma and allergies has doubled. This rise in the number of asthmatics and allergic patients is due to environmental causes ; genetic modifications requiring longer periods to occur. The environmental risk factors can act also on the epigenetic marks and thus block the functionality of genes, sometimes even by rendering them inoperative. Air pollution and loss of biodiversity are among the environmental factors more often evoked to explain this increase. In the last fifty years, indoor and outdoor air pollution has increased, in particular because of urbanization. More and more experimental and epidemiological data link air pollution exposure not only to aggravation but also to the development of asthma and allergies. At the same time, there has been a loss of biodiversity, which can affect the immunomodulatory capacity of intestine and lungs, and thus facilitate the development of the allergic response as shown by recent data. Actions are possible to fight against these two factors. However, it is through the simultaneous consideration of the different exposures by an exposomic approach during lifespan, in view of the implementation of a personalized prevention, that we can stop the progression of allergies.

INTRODUCTION

Depuis plus de 50 ans, la fréquence des allergies a tellement augmenté qu'elles posent désormais un important problème de Santé Publique. À ce jour jusqu'à 30 % de la population générale a déjà souffert ou souffre d'une manifestation clinique d'allergie (asthme, rhinite allergique, eczéma, urticaire, allergie alimentaire, allergie médicamenteuse...), et ce chiffre atteindra 50 % en 2050 d'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il est donc logique de se poser des questions sur les mécanismes de cette tendance, afin d'organiser, dans la mesure du possible des mesures préventives. C'est du côté des facteurs environnementaux qui se sont modifiés dans les dernières décennies qu'il faut regarder. Il faut garder à l'esprit en fait que bien que les allergies résultent de l'interaction entre le terrain génétique et les expositions environnementales, les modifications sur le génome ont besoin d'un temps extrêmement long pour se produire. Plusieurs observations ont confirmé que certains facteurs environnementaux peuvent induire une cascade de réactions aboutissant à une manifestation allergique de sévérité variable (du rhume des foins au

choc anaphylactique ou à la crise d'asthme). À côté des modifications classiques du mode de vie des populations, l'implication de la pollution atmosphérique et de la perte de biodiversité est suggérée de plus en plus. Ce sont en fait des facteurs qui sont devenus prépondérants dans les dernières décennies. Tout comme d'autres facteurs de risque environnementaux, la pollution atmosphérique et la biodiversité peuvent intervenir directement ou modifier l'épigénome et ainsi bloquer la fonctionnalité de certains gènes. Sont présentés ici les éléments illustrant comment la pollution atmosphérique et la biodiversité promeuvent la réponse allergique tantôt en termes d'aggravation tantôt en termes de développement. Toutefois, mention est faite aussi de l'approche exposomique prenant en compte les interactions entre différentes expositions environnementales au cours de la vie, permettant de développer la prévention personnalisée afin de lutter de la façon la plus efficace contre les maladies allergiques.

QUEL EST LE RÔLE DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE DANS L'AGGRAVATION ET LE DÉVELOPPEMENT DES ALLERGIES

Depuis une cinquantaine d'années la pollution atmosphérique de l'intérieur et de l'extérieur a augmenté notamment en raison de l'urbanisation, bien que des améliorations aient été observées dans certaines conditions au cours des 10 dernières années [1]. De plus, malgré cette tendance à l'amélioration de la qualité de l'air, les valeurs limites préconisées par la Commission Européenne et que la France se doit de respecter, et davantage celles plus basses de l'OMS, ne sont toujours pas respectées dans plusieurs zones. De ce fait, la France est engagée dans deux précontentieux européens pour la teneur en particules en suspension et en dioxyde d'azote (NO₂) pour une vingtaine d'agglomérations.

La qualité de l'air peut être modifiée par des polluants qui peuvent être d'origine naturelle ou d'origine anthropique, c'est-à-dire liés à l'activité humaine [2]. Les principaux polluants atmosphériques sont les particules ou poussières en suspension (PM pour « Particulate Matter ») et les gaz [2].

On distingue les particules primaires, directement émises dans l'atmosphère, et les particules secondaires. Les particules primaires sont majoritairement issues de toutes les combustions incomplètes liées aux activités industrielles ou domestiques, ainsi qu'aux transports. Elles sont aussi émises par l'agriculture (épandage, travail du sol, etc.). Elles peuvent également être d'origine naturelle (érosion des sols, pollens, moisissures, feux de biomasse, etc.). Les particules secondaires, formées dans l'atmosphère suite à des réactions physico-chimiques pouvant impliquer le dioxyde de soufre (SO₂), les oxydes d'azote (NO_x) ou les composés organiques volatils (COV), voire des particules primaires. Les particules sont classées en fonction de leur taille :

- PM₁₀ : particules de diamètre inférieur à 10 micromètres. Elles sont retenues au niveau du nez et des voies aériennes supérieures ;

- $PM_{2,5}$: particules de diamètre inférieur à 2,5 micromètres. Elles pénètrent profondément dans l'appareil respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires et peuvent passer dans la circulation sanguine. Elles sont appelées particules fines.
- PM_1 : particules de diamètre inférieur à 1 micromètre. Elles se retrouvent dans tous les organes, mais en dépit de cela leurs effets sont peu étudiés. Elles contiennent des particules ultrafines de 0,1 micromètres de diamètre.

Il est aussi intéressant de souligner que les particules peuvent varier de composition. D'extrême intérêt pour l'asthme et les allergies sont les particules diesel, un mélange très complexe qui présente des milliers de composés différents dont des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

À côté des particules, on trouve les gaz dont oxydes d'azote (NO_x) regroupant le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO_2). Ces gaz sont émis lors de la combustion (chauffage, production d'électricité, moteurs thermiques des véhicules...). La chimie de l'azote (fabrication de nitrate d'ammonium...) ou l'utilisation de produits nitrés dans les procédés industriels (verrière...) sont également des émetteurs. Enfin, l'utilisation des engrais azotés entraîne des rejets de NO_x . Les émissions d'origine humaine peuvent localement devenir très largement prépondérantes.

Dans le cas de l'asthme les liens avec les expositions prolongées à la pollution atmosphérique sont plus difficiles à étudier que ceux avec les expositions aiguës. Il est désormais établi que les pics de pollution peuvent aggraver l'asthme [3, 4]. Quelques études ont montré que l'exposition prolongée à la pollution urbaine pouvait augmenter durablement la fonction respiratoire, notamment lors du suivi des sujets [5]. Le fait de résider à proximité d'axes avec un trafic important a été mis en relation avec une augmentation de la prévalence de l'asthme [6]. En France, le fait de résider depuis la naissance dans des zones avec des teneurs élevées de $PM_{2,5}$, NO_2 et COV a été lié à un risque accru d'asthme à l'effort, d'asthme, de rhinite allergique et de sensibilité allergique chez les enfants de 6 villes françaises [7]. L'étude européenne APHEKOM (Improving Knowledge and Communication for Decision Making on Air Pollution and Health in Europe) a montré que, dans les villes étudiées, vivre à proximité de routes était responsable de 15 à 30 % de nouveaux cas d'asthme chez les enfants [8].

Ces résultats ont été confortés par deux méta-analyses très récentes ayant pris en compte les résultats des études longitudinales de population [9, 10]. Les études de cohorte de naissance ont montré un lien entre les polluants du trafic véhiculaire et l'asthme et les allergies de façon prospective, la seule démarche qui permette d'établir la responsabilité de la pollution liée au trafic routier dans l'augmentation de la fréquence de ces pathologies. Dans la cohorte néerlandaise PIAMA (Prevalence and Incidence of Asthma and Mite Allergy), à l'âge de 4 ans on observait un risque accru de développer plusieurs indicateurs de santé allergique et respiratoire parmi les enfants ayant été exposés à des concentrations élevées des traceurs du trafic à la naissance. De même, les données provenant de l'intégration des études de

cohorte allemandes GINI (German Infant Nutritional Intervention) et LISA (Influences of Life style-related factors on the Immune System and the Development of Allergies) ont montré une association significative entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et l'asthme chez les enfants. Les estimations du risque global tirées d'une méta-analyse récente des études de cohorte ont montré des associations statistiquement significatives pour les expositions à NO_2 , $PM_{2,5}$, PM_{10} , ainsi qu'au noir de carbone (Black Carbon en anglais), et le risque d'incidence d'asthme [10]. Cette même analyse a montré des relations pour la sensibilisation allergique et la dermatite atopique mais pas pour la rhinite allergique. Cependant, des études précédentes ont montré l'existence de lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique et la rhinite allergique [11, 12]. Globalement, peu sont les études ayant porté sur la relation entre la pollution atmosphérique et l'eczéma et encore moins celles longitudinales [10]. Cela a été cependant observé en France [7]. En général peu d'études ont déterminé si l'asthme et la rhinite allergique étaient réellement allergiques en faisant des dosages d'IgE, marques d'allergie, ou en pratiquant des tests cutanés allergiques.

Les résultats épidémiologiques sont étayés par les études expérimentales [12, 13, 14]. L'impact de nombreux polluants atmosphériques sur la réponse inflammatoire allergique est bien documenté [13]. Dans ce contexte, les effets des particules de diesel et de leurs composés organiques sont les mieux connus [14]. Chez l'homme comme chez l'animal, les particules de diesel agissent en synergie avec les allergènes pour amplifier de façon sélective la production des immunoglobulines E (IgE) spécifiques, de cytokines de type Th2, de chimiokines, et augmenter l'expression de nombreuses molécules d'adhésion. Elles influencent aussi la présentation d'antigènes par le macrophage et facilitent son interaction avec la cellule T. Enfin, elles augmentent la libération d'histamine par le mastocyte et le basophile. Par ailleurs, les particules peuvent véhiculer les aéroallergènes dans les voies aériennes supérieures et inférieures. De plus en plus, il est évident que des doses faibles peuvent suffire à déclencher les mécanismes d'action [14].

QUELLE EST L'IMPORTANCE DE LA BIODIVERSITÉ POUR L'ALLERGIE ?

Dans les dernières décennies on a assisté aussi à une perte de biodiversité, ce qui peut affecter la capacité immunomodulatrice des organes cibles de la réponse allergique, et ainsi faciliter le développement de la réponse allergique comme le montrent des données éparées. Des actions sont possibles pour lutter contre ces facteurs.

En citant l'OMS, la biodiversité, qui est indispensable à la vie sur terre, est la variété de faune et de flore, qui tient tout à la fois au patrimoine génétique des plantes et des animaux et à la diversité culturelle. Au cours des deux siècles écoulés, la population humaine a augmenté et la surexploitation des ressources naturelles et la dégradation de l'environnement ont provoqué le déclin de la biodiversité mondiale à un rythme

toujours plus rapide. Le nombre d'espèces diminue et certaines s'éteignent, des écosystèmes sont endommagés et disparaissent.

On s'inquiète de plus en plus des conséquences sanitaires de la perte biodiversité et des modifications de la biodiversité [15]. Celles-ci peuvent avoir des conséquences directes non négligeables sur la santé humaine, animale et végétales et la vie productive si les services de l'écosystème (par exemple, la disponibilité de sources d'eau douce, de nourriture et de carburant) ne répondent plus aux besoins de la société. Cette hypothèse, appelée « Hypothèse de la Biodiversité », est basée sur l'observation que deux tendances socio-écologiques dominantes — la perte de biodiversité et l'augmentation de l'incidence des maladies inflammatoires — sont interconnectées [16].

D'une part, l'urbanisation et la fragmentation des habitats conduisent de plus en plus à une perte de connexion entre l'environnement humain et naturel. Entre autres, des données récentes ont montré par exemple que la santé humaine tend à être affectée par le milieu de vie, l'espace vert étant le promoteur et la biodiversité associée du bien-être. D'autre part, les maladies immunologiques non transmissibles sont devenues de plus en plus courantes au cours des dernières décennies, en particulier dans les communautés urbanisées.

Plusieurs études écologiques et démographiques montrent que l'asthme et les allergies augmentent en raison de l'urbanisation, en particulier dans les pays occidentaux, alors qu'elles restent plus rares dans les pays en développement comme dans les zones rurales. Comme le microbiote environnemental, à savoir la communauté microbienne d'un écosystème, urbain et rural différent de façon significative en termes de leur composition, il est suggéré qu'une exposition accrue aux microbes et aux champignons des milieux naturels, directement ou indirectement par des animaux ou des membres de la famille, protégeraient contre le développement de l'asthme et des maladies allergiques. De façon plus générale, il a été noté des relations significatives entre certaines modifications du microbiote environnemental et l'excès de certaines maladies allergiques dont les allergies [17]. Par exemple des données finlandaises indiquent que les allergies infantiles sont moins fréquentes lorsqu'il y a des espaces verts.

La réduction du contact des personnes avec l'environnement naturel et la biodiversité peuvent affecter négativement le microbiote commensal humain en engendrant une dysbiose dans plusieurs organes dont ceux qui sont la cible des allergies comme l'intestin, les poumons, les voies aériennes supérieures, la peau, ce qui peut affecter leur capacité immunomodulatrice. Cette hypothèse est renforcée par les résultats selon lesquels les microbiotes de l'hôte dans l'intestin, la peau, le nez, les poumons ... différent entre les populations saines et allergiques en termes de diversité et d'abondance de leur composition [18]. Plusieurs facteurs environnementaux peuvent moduler le microbiome humain en agissant comme des facteurs de protection (par exemple le régime alimentaire) ou de risque (par exemple le stress, les antibiotiques) respectivement. Un « cross-talk » entre les microbiomes externes et internes

(de l'hôte) d'un côté et des marques épigénétiques de l'autre côté a également été évoquée [19]. Bien qu'il y ait de bonnes preuves d'associations entre le milieu de vie et les maladies allergiques ainsi qu'entre les microbiotes de l'hôte et celles-ci [12], d'autres investigations sont nécessaires pour comprendre si ces facteurs sont liés et, le cas échéant, comment.

NÉCESSITÉ DE L'APPROCHE EXPOSOMIQUE EN VUE DE LA PRÉVENTION PERSONALISÉE

S'il est certainement utile d'établir le rôle joué par la pollution atmosphérique et la biodiversité dans l'augmentation de la prévalence de l'asthme et des allergies, cela n'offre qu'une explication partielle du phénomène. Ces maladies sont en fait multifactorielles. D'où la nécessité de la prise en compte simultanée des différentes expositions environnementales au cours de la vie par une approche exposomique [12].

L'exposome est un concept correspondant à la totalité des expositions à des facteurs environnementaux (c'est-à-dire non génétiques) que subit un organisme humain de sa conception à sa fin de vie en passant par le développement *in utero*, complétant l'effet du génome. L'exposome a trois dimensions (extérieur spécifique, extérieur non spécifique, intérieur) (Figure 1) et commence à être appliqué pour mieux comprendre les allergies dans le cadre de projets européens dont le projet HEALS (www.heals-eu.eu), dont je suis la coordonnatrice.

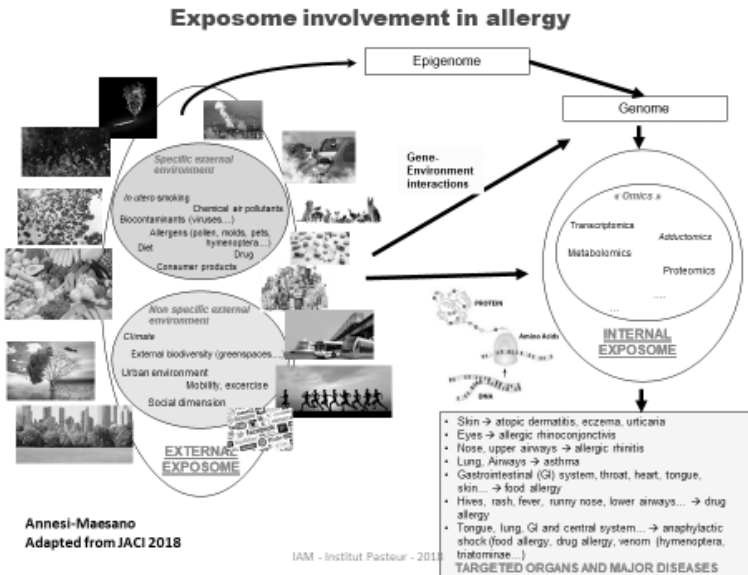


FIG. 1. — Exposome dans les allergies

Sur le long terme, l'approche exposomique permettra de mettre en œuvre une prévention personnalisée et ainsi d'arrêter la progression des allergies.

CONCLUSION

La pollution atmosphérique et la perte de biodiversité sont destinées à augmenter en raison du réchauffement climatique et du changement climatique [20]. Les appréhender est d'extrême importance. Cependant elles doivent être considérées comme un maillon de la chaîne des processus qui mènent au développement des allergies et qui ne peut être cerné que par la prise en compte d'une approche exposomique.

RÉFÉRENCES

- [1] Annesi-Maesano I. The air of Europe: where are we going? *Eur Respir Rev.* 2017;26(146).
- [2] Annesi-Maesano I, Dab W. [Air pollution and the lung: epidemiological approach]. *Med Sci (Paris)*. 2006;22:589-94.
- [3] Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10
- [4] Annesi-Maesano I, Hulin M, Lavaud F, Raheison C, Kopferschmitt C, de Blay F, et al. Poor air quality in classrooms related to asthma and rhinitis in primary schoolchildren of the French 6 Cities Study. *Thorax.* 2012;67:682-8.
- [5] Gauderman WJ, Urman R, Avol E, Berhane K, McConnell R, Rappaport E, et al. Association of improved air quality with lung development in children. *N Engl J Med.* 2015;372:905-13.
- [6] Health Effect Institut. [En ligne] Disponible sur : <http://pubs.healtheffects.org/getfile.php?u=553>
- [7] Penard-Morand C, Raheison C, Charpin D, Kopferschmitt C, Lavaud F, Caillaud D, et al. Long-term exposure to close-proximity air pollution and asthma and allergies in urban children. *Eur Respir J.* 2010;36:33-40.
- [8] [En ligne] Disponible sur : www.aphekom.org
- [9] Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, Erbas B, Perret J, Abramson MJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy.* 2015;70:245-56.
- [10] Heinrich J, Guo F, Fuertes E. Traffic-Related Air Pollution Exposure and Asthma, Hayfever, and Allergic Sensitisation in Birth Cohorts: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Geoinfor Geostat: An Overview.* 2016;4:4.
- [11] Deng Q, Lu C, Yu Y, Li Y, Sundell J, Norbäck D. Early life exposure to traffic-related air pollution and allergic rhinitis in preschool children. *Respir Med.* 2016;121:67-73.
- [12] Cecchi L, D'Amato G, Annesi-Maesano I. External exposome and allergic respiratory and skin diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141:846-57.
- [13] Alexis NE, Carlsten C. Interplay of air pollution and asthma immunopathogenesis: a focused review of diesel exhaust and ozone. *Int Immunopharmacol.* 2014;23:347-55.
- [14] Takano H, Inoue KI. Environmental pollution and allergies. *J Toxicol Pathol.* 2017 ; 30:193-9.

- [15] Palm NW, de Zoete Marcel R, Flavell R. A. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clinical immunology* 2015;159:122-7.
- [16] von Hertzen L, Beutler B, Bienenstock J, Blaser M, Cani PD, Eriksson J, et al. Helsinki alert of biodiversity and health. *Ann Med.* 2015;47:218-25.
- [17] Arrieta, M.-C. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Science translational medicine.* 2015 ; 7:307ra152.
- [18] Ying, S. et al. The Influence of Age and Gender on Skin-Associated Microbial Communities in Urban and Rural Human Populations. *PLoS One* 2015;10:e0141842.
- [19] Gerhauser C. Impact of dietary gut microbial metabolites on the epigenome. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1748).
- [20] D'Amato M, Cecchi L, Annesi-Maesano I, D Amato G. News on Climate Change, Air Pollution, and Allergic Triggers of Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018;28:91-7.

DISCUSSION

M. Yves JUILLET

Aujourd'hui les villes sont apparemment débarrassées de la pollution de la fumée du chauffage au charbon ou au bois pourtant on insiste sur l'augmentation des risques liés à la pollution. Pourquoi ?

De nos jours nous sommes confrontés à une pollution atmosphérique de nature différente par rapport à celle d'antan. Elle est composée de particules fines et ultrafines. Ces dernières franchissent les barrières alvéolaires, se retrouvent dans la circulation sanguine et atteignent plusieurs organes les affectant. Elles contiennent plusieurs composants dont les hydrocarbures aromatiques polycycliques qui montrent une forte toxicité. Celles-ci sont des molécules biologiquement actives qui, une fois absorbées par les organismes, se prêtent à des réactions de transformation sous l'action d'enzymes conduisant à la formation d'époxydes et/ou de dérivés hydroxylés. Les métabolites ainsi formés peuvent avoir un effet toxique plus ou moins marqué en se liant à des molécules biologiques fondamentales telles que les protéines, l'ARN, l'ADN et provoquer des dysfonctionnements cellulaires.

