

Exposition à l’ozone, gènes antioxydants et fonction pulmonaire dans une cohorte de personnes âgées : étude américaine de vétérans (VA Normative Aging Study)

Ozone exposure, antioxidant genes, and lung function in an elderly cohort: VA normative aging

Alexeeff SE, Litonjua AA, Wright RO, Baccarelli A, Suh H, Sparrow D, et al.
Occup Environ Med 2008; 65:736-742.

Analyse commentée par

Gaëlle Pédrono¹ et Pierre Pernot²

¹Sépia-Santé, Baud
²Airparif, Paris

Etats-Unis dans l’agglomération de Boston, entre 1995 et 2005.

■ Contexte

Si l’exposition à l’ozone (O₃) atmosphérique est associée à une augmentation du risque de mortalité toutes causes et respiratoire dans plusieurs études, l’observation de risques relatifs plus élevés chez les personnes âgées témoigne d’une fragilité particulière de cette population et amène à s’interroger sur les mécanismes à l’origine de cette fragilité. Une hypothèse avancée est l’altération des défenses antioxydantes dans les sécrétions bronchiques qui serait provoquée par l’exposition à l’ozone. La variabilité interindividuelle des défenses dirigées vers le stress oxydant serait en partie liée au polymorphisme génétique. Cette étude longitudinale porte sur les liens à court terme entre ozone et fonction pulmonaire et a été réalisée aux

■ Résumé de l’étude

Objectifs

Les objectifs de cette étude sont, d’une part, d’examiner l’association entre l’exposition à court terme à l’ozone et la fonction pulmonaire chez des personnes âgées résidant dans la région de Boston (USA) et, d’autre part, de tester l’existence d’un effet modificateur du polymorphisme des gènes en lien avec les défenses antioxydantes.

Matériels et méthodes

L’étude de cohorte Normative Aging Study (NAS) a été mise en place en 1963 par l’administration américaine des anciens combattants. A l’origine, cette cohorte était composée de 2 280 hommes âgés de 21 à 80 ans, habitant l’agglomération de Boston et ne souffrant pas de pathologie chronique à l’inclusion. En 1995, la cohorte comptait 1 114 personnes. Parmi elles, 1 100 personnes chez qui la fonction pulmonaire a été mesurée

au moins une fois ont été retenues pour ce travail. Ces hommes pouvaient bénéficier de visite médicale tous les trois ans, de 1995 à 2005, incluant des examens spirométriques standardisés (CVF -capacité vitale forcée- et VEMS -volume expiré maximal seconde-), des questionnaires standardisés renseignant sur les maladies respiratoires (asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive, emphysème) et les habitudes tabagiques. Le statut socio-économique a été estimé par le nombre d'années d'études.

L'estimation du niveau d'exposition à l'ozone, un jour donné pour un sujet, était basée sur la moyenne des niveaux journaliers mesurés par chacune des stations urbaines des quatre villes de l'agglomération de Boston. Pour tenir compte du niveau de pollution des jours précédents, des moyennes ont ensuite été calculées sur les 1 à 5 jours précédant l'événement sanitaire.

Les données météorologiques (température, humidité relative) du jour de la visite et des jours précédents ont été recueillies et utilisées pour calculer la température apparente.

L'effet modificateur éventuel des polymorphismes de deux gènes (HMOX1, GSTP1) vis-à-vis du stress oxydant a été examiné.

Pour étudier le lien entre les variables dépendantes (VEMS, CVF) et la variable d'exposition principale O_3 en tenant compte d'autres variables de confusion (âge, âge au carré, taille, origine ethnique, tabagisme, obésité, maladies pulmonaires chroniques, saison, jour de semaine, année, température apparente) et modificatrices d'effet (gènes), les auteurs ont utilisé un modèle de régression mixte afin de prendre en compte la répétition des mesures pour un même sujet.

Résultats

L'âge moyen de ces hommes était de 69 ans, plus de 70 % d'entre eux fumaient ou avaient déjà fumé. Les deux tiers d'entre eux avaient poursuivi leurs études au-delà du lycée. La concentration d'ozone (moyenne des deux jours précédant la mesure) était de $49 \mu\text{g}/\text{m}^3$, la température apparente sur la même période était de $11,4^\circ\text{C}$. Ces personnes avaient en moyenne participé à 2,2 visites médicales.

Les modèles mixtes ont mis en évidence que la CVF était significativement et négativement affectée par l'augmentation des concentrations d' O_3 , quels que soient les décalages testés. Le VEMS était également significativement et négativement affecté par l'augmentation des concentrations d' O_3 aux différents lags.

Pour une augmentation de $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux d' O_3 au cours des deux jours précédant la mesure, la baisse de la CVF était de $-1,29\%$ (IC 95 % : $[-1,2 ; -0,6]$), et la baisse du VEMS de $-1,3\%$ (IC 95 % : $[-1,2 ; -0,5]$).

La présence de certains polymorphismes de gènes pouvait modifier les effets de l' O_3 sur la fonction pulmonaire. Les résultats observés ne mettent pas en

évidence d'interaction entre les deux gènes considérés dans la modification de la sensibilité vis-à-vis de l'ozone.

Les interactions non significatives entre ces combinaisons génétiques suggèrent que l'effet de l'ozone selon les gènes est additif et que ces gènes agissent indépendamment sur la susceptibilité.

Discussion et conclusions des auteurs

Dans cette cohorte de personnes âgées, il a été montré que l'augmentation des concentrations d' O_3 était associée à une diminution de la fonction pulmonaire. Cette fonction pulmonaire étant naturellement diminuée par le vieillissement, l'ozone pourrait alors intervenir comme facteur aggravant dans ce processus et expliquer en partie les excès de risque des études de mortalité et de morbidité. Ces résultats suggèrent aussi que la présence de certains polymorphismes de gènes "antioxydants" modifie l'effet de l' O_3 sur la fonction pulmonaire.

D'une part, la recherche d'interaction entre les gènes n'a pas apporté de résultats concluants, sans doute en partie à cause de la rareté de certains polymorphismes et du manque de puissance statistique qui en découle. Les points forts mis en avant par les auteurs sont le nombre important de sujets, conférant une puissance statistique satisfaisante, et la répétition des mesures sur 10 ans, permettant de prendre en compte une variabilité intra-sujet. De plus, l'ajout d'effets aléatoires dans le modèle de régression a permis d'ajuster les résultats sur des variables non mesurées.

D'autre part, cette étude est limitée par le fait que tous les sujets sont des hommes, ce qui rend difficile l'extrapolation de ces résultats aux personnes âgées, en général. Une autre limite réside dans le fait que les évaluations de l'exposition à l' O_3 sont issues de stations de mesure et ne sont pas estimées au niveau individuel. Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent influencer la susceptibilité individuelle comme la pratique d'exercice physique à l'extérieur, bien que cela n'ait pu représenter un biais important dans les résultats obtenus selon les auteurs. Seul l' O_3 a été considéré pour cette étude. Les auteurs admettent qu'il aurait été intéressant de se pencher sur d'autres types de pollution et en particulier la pollution particulaire. Enfin, les sujets de l'étude étant originaires de la même région, il s'est avéré impossible d'étudier l'effet de l'exposition chronique à l' O_3 sur la fonction pulmonaire, puisque cette exposition était la même pour tous les sujets.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Cette étude réalisée sur des hommes âgés met en avant l'existence d'une association significative entre concentration ambiante d' O_3 et diminution de la fonction

pulmonaire. Cette association est quantitativement plus importante pour les personnes présentant des mutations sur les gènes antioxydants.

Tout d'abord, la description des niveaux d'ozone est sommaire et basée uniquement sur des valeurs moyennes de niveaux mesurés par quelques stations. L'utilisation d'outils complémentaires aux mesures (modélisation et cartographie) aurait permis de documenter les niveaux d'ozone de façon plus fine.

Le choix des quatre stations n'est pas justifié. Il n'y a pas de discussion sur l'évolution des indicateurs utilisés au cours des années et des saisons. Or, les niveaux d'ozone fluctuent suivant les saisons avec des concentrations maximales en périodes estivales. Ils peuvent aussi varier d'une année à l'autre suivant l'évolution des émissions des précurseurs sur le long terme, et les conditions météorologiques annuelles. L'étude d'autres paramètres aurait pu être intéressante, par exemple, le maximum horaire journalier, les concentrations cumulées ou les moyennes sur 8 heures.

Sur le plan épidémiologique, cette étude satisfait un grand nombre de critères témoignant du sérieux de ce travail et de la robustesse des résultats. La variable sanitaire étudiée est la fonction pulmonaire, elle est appréhendée par deux paramètres spirométriques (CVF, VEMS) mesurés lors d'épreuves fonctionnelles respiratoires. Ces épreuves ont été réalisées dans le même centre de soin, garantissant une bonne répétabilité et une bonne reproductibilité des résultats (même matériel et même personnel technique). Le nombre important de sujets (N=1 100) et la répétition des mesures (1 à 4 visites par personne) confèrent une puissance statistique satisfaisante, même si ce schéma d'étude n'est pas aussi précis qu'une étude de panel où les répétitions sont nombreuses et permettent de mieux appréhender la variabilité des niveaux de pollution. La méthodologie statistique mise en œuvre s'avère adaptée

aux données et les stratégies d'analyse retenues semblent judicieuses et rigoureuses : ajout d'effets aléatoires, prise en compte de nombreux facteurs de confusion, sous-analyses par ethnie et par âge.

On peut néanmoins regretter que l'étape descriptive des résultats soit aussi succincte, la description des paramètres environnementaux aurait mérité d'être un peu plus détaillée, il en est de même pour les variables de confusion incluses dans le modèle qui, pour un certain nombre, ne sont pas présentées. Cela aurait permis de mieux cerner la population d'étude et de pouvoir éventuellement en comprendre les spécificités. En effet, une cohorte de vétérans est-elle réellement comparable à la population générale sur le plan sanitaire, anthropomorphique, socio-économique ? On peut penser que non, au regard de la proportion élevée de personnes ayant fait des études.

Les résultats de la modélisation n'incluent pas les effets des facteurs de confusion pris en compte. Si bien que l'on ignore quelles sont les variables d'ajustement finalement retenues et quels sont leurs effets sur les paramètres spirométriques, en particulier le niveau d'étude, le statut tabagique, la météo, l'indice de masse corporelle. Outre l'aspect génétique, il aurait été intéressant de connaître les facteurs protecteurs et aggravants de la fonction pulmonaire. Par ailleurs, l'aspect alimentaire n'a pas été évoqué, alors que certains aliments sont connus pour jouer un rôle sur le stress oxydant.

La discussion à propos d'un éventuel effet saisonnier n'est pas abordée, bien que les concentrations d'O₃ soient plus importantes l'été ; est-ce que l'effet de l'O₃ sur la fonction pulmonaire est le même en été qu'en hiver ? L'argument justifiant le choix des auteurs de ne pas s'intéresser aux autres polluants n'est pas totalement convaincant, ces indicateurs étant disponibles au même titre que l'ozone, il est dommage qu'ils n'aient pas été considérés.