

## Inflammation et sénescence dans les BPCO professionnelles

Marqueurs de sénescence et d'inflammation systémiques des bronchopneumopathies d'origine professionnelle

**Pascal ANDUJAR**, CHI Créteil, Service de Pneumologie et de Pathologie Professionnelle, Créteil

**Serge Adnot, Jorge Boczkowski et Sophie Hue**, IMRB, Inserm U955, Faculté de Médecine de Créteil / **Jean-Michel Camadro**, Institut J. Monod, Univ. Paris Diderot, UMR 7592 CNRS, Paris / **Sylvie Bastuji-Garin**, Hôpital Henri Mondor, Service de Santé Publique, Créteil

*Étude en cours depuis 2015 – Financement : 199.999 € – Contact :*

[Pascal.Andujar@chicreteil.fr](mailto:Pascal.Andujar@chicreteil.fr)

**Mots-clés** : biomarqueur, inflammation, sénescence, bronchopneumopathie obstructive, exposition professionnelle, agriculture, bâtiment, tabagisme

Selon des estimations récentes, l'OMS prévoit que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) deviendra la troisième cause de décès dans le monde. En France, elle touche environ 5% de la population adulte de plus de 40 ans, soit environ 3,5 millions de sujets. Si la principale cause de la BPCO est le tabagisme, « *il est désormais établi que des expositions professionnelles à des gaz, poussières, vapeurs et fumées* »<sup>66</sup> sont d'authentiques facteurs de risque dans l'apparition, la genèse ou l'aggravation de certaines BPCO : notamment, en milieu agricole (ex. milieu céréalier, production laitière, élevage de porcs) et dans le secteur du bâtiment et des travaux publics (BTP).

Parmi les agents incriminés dans la survenue de BPCO professionnelles, on retrouve : les endotoxines, des substances minérales (ex.

<sup>66</sup> Pascal Andujar. Les bronchopneumopathies chroniques obstructives d'origine professionnelle : Bronchopneumopathie chronique obstructive et impact socioprofessionnel. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2014, La santé au travail, pp.37-38. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . [anses-01713154](https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche)

charbon, silice) ou d'autres composés chimiques (ex. vanadium, cadmium, hydrocarbures aromatiques polycycliques). Cependant, les mécanismes physiopathologiques associés aux BPCO professionnelles ont été peu explorés. Sont-ils différents de ceux impliqués dans la BPCO post-tabagique ? Sont-ils différents selon l'agent étiologique incriminé ?



**Illustration 19 : Exposition professionnelle dans le secteur du BTP (Crédits : Fotolia)**

### Les mécanismes de la BPCO

Du point de vue physiopathologique, la BPCO est caractérisée par une inflammation pulmonaire chronique<sup>67</sup>. Elle est associée notamment à la modification des balances protéases/antiprotéases et oxydants/antioxydants en faveur des protéases et des oxydants. Récemment, un autre phénomène physiopathologique a été identifié : la sénescence (vieillesse) cellulaire accélérée, suite à un raccourcissement des télomères<sup>68</sup>. Ces processus biologiques

<sup>67</sup> Liée notamment à des aérocontaminants aboutissant à une destruction alvéolaire, une sécrétion accrue de mucus et/ou une fibrose des petites voies aériennes.

<sup>68</sup> Fragments répétitifs d'ADN qui protègent les chromosomes, ceux-ci sont situés à l'extrémité de chaque bras de chromosome

s'observent aussi bien *in situ* dans le poumon, mais aussi à distance dans la circulation systémique.

Mais il n'existe pas, à ce jour, d'étude associant un phénotype clinique, fonctionnel et/ou biologique à certaines BPCO professionnelles. Or, des résultats encore préliminaires (à partir d'une fraction de sujets de la cohorte MB2PROF<sup>69</sup>) suggèrent des phénotypes inflammatoires (fibrinogénémie) et sénescents systémiques différents selon le type d'exposition (tabagisme, secteur BTP et milieu agricole).

### **Le projet de recherche : SEISMIC-COPD**

Ce projet de recherche est donc particulièrement original puisque les mécanismes physiopathologiques spécifiques aux BPCO professionnelles ne sont pas encore connus. Son objectif principal est d'identifier des biomarqueurs d'inflammation et de sénescence spécifiques aux BPCO professionnelles, en prenant exemple sur deux secteurs d'activité à risque (milieu agricole et BTP), par rapport aux BPCO post-tabagiques par des approches génomiques et protéomiques.

### **Méthodologie**

1. Réalisation d'une étude cas-témoins<sup>70</sup> avec 238 cas de BPCO et 221 sujets témoins : l'ensemble des échantillons biologiques a été rapatrié sur le centre de ressources biologiques de Créteil.
2. Vérification de la qualité des plasmas et des ADN génomiques après extraction : ont été exclus de l'étude les prélèvements sanguins non conformes et les plasmas mal conservés. Au final, 213 sujets BPCO ont été répartis en trois groupes d'exposition : BTP (n=67), milieu agricole (n=68) et sans exposition professionnelle à risque (n=63) ; 215 sujets témoins ont été répartis sur ces mêmes groupes : BTP (n=63), milieu agricole (n=62) et sans exposition professionnelle à risque (n=90).

3. Analyse de l'inflammation systémique par la technique Luminex®. Des dosages sériques des protéines de l'inflammation sont en cours.

L'étape suivante consistera à analyser la longueur relative des télomères des leucocytes circulants par PCR quantitative pour l'ensemble des sujets.

En explorant pour la première fois l'inflammation et la sénescence systémique, ainsi que les profils des protéines plasmatiques chez les sujets BPCO à composante professionnelle, la mise en évidence de biomarqueurs spécifiques pourrait caractériser d'une part, des mécanismes physiopathologiques différents selon le type d'exposition et permettre, d'autre part, de mettre en place des thérapeutiques (mieux) adaptées et plus ciblées en fonction des différentes origines de la maladie.

---

<sup>69</sup> Marqueurs biologiques des bronchopneumopathies chroniques obstructives professionnelles (projet de recherche financé par le PNR EST, 2009).

<sup>70</sup> Nichée dans la cohorte multicentrique MB2PROF.