



HAL
open science

Exposome : la fibrose pulmonaire idiopathique comme modèle d'étude

Lucile Sesé, Hilario Nunes

► **To cite this version:**

Lucile Sesé, Hilario Nunes. Exposome : la fibrose pulmonaire idiopathique comme modèle d'étude. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2023, 21, pp.26-29. anses-04230566

HAL Id: anses-04230566

<https://anses.hal.science/anses-04230566v1>

Submitted on 6 Oct 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Exposome : la fibrose pulmonaire idiopathique comme modèle d'étude

Influence des facteurs socioéconomiques et environnementaux sur l'histoire naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique

Lucile SESÉ et Hilario NUNES, Unité de Recherche Clinique (URC) de l'hôpital Avicenne

Équipes partenaires : **Isabella Annesi-Maesano**, laboratoire d'Épidémiologie des Maladies Allergiques et respiratoires, IPLESP, Inserm UMR-S-1136, UPMC Sorbonne-Université – **Christophe Paris**, Service de Pathologies Professionnelles et Environnementales, CHU de Rennes – **Catherine Cavalin**, Institut de Recherche Interdisciplinaire en Sciences Sociales (IRISSO)

Projet de recherche (en cours depuis 2019 – Durée : 40 mois) – Financement : 199 181€ – Contacts : hilario.nunes@aphp.fr / lucile.sese@aphp.fr

Mots-clés : environnement, exposition, pollution atmosphérique, pollution domestique, exposition professionnelle, pathologie de l'appareil respiratoire, fibrose pulmonaire idiopathique, inégalités sociales, facteurs socio-économiques, vulnérabilité, fibrose pulmonaire, stress oxydant, dioxyde azote, ozone, particule fine

En médecine, l'adjectif « idiopathique » qualifie une maladie dont on ne connaît pas l'origine. C'est une maladie qui n'est ni la conséquence ni la complication d'une autre ; elle existe en elle-même. Parmi les affections du système respiratoire, la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) est la plus fréquente et la plus grave des pneumopathies intersticielle diffuses (PID) fibrosantes. Son pronostic est mauvais avec une espérance de vie d'environ trois à cinq ans (après le diagnostic) et peu d'options thérapeutiques.

En France, sa prévalence est estimée à 8,2 pour 100.000 : soit, 5.000 à 6.000 patients⁵¹ atteints de cette maladie. Mais ces dernières années, une augmentation nette du nombre de nouveaux cas a été constatée et cette tendance pourrait s'amplifier avec le vieillissement de la population - la FPI débutant généralement après 60 ans. Cette maladie peut ainsi être considérée comme un modèle pour mieux comprendre et prendre en charge l'ensemble des PID fibrosantes progressives, toutes invalidantes.

La fibrose pulmonaire idiopathique

Les mécanismes et les troubles à l'origine de la FPI sont encore méconnus. Cette pathologie pourrait être due à une cicatrisation aberrante de l'épithélium alvéolaire, faisant suite à des micro-agressions répétées d'origines diverses. Son évolution comporte plusieurs phases :

- Une période de progression de la maladie pré-clinique c'est-à-dire sans symptômes alertant le patient⁵² ;
- Une période symptomatique, avec une phase pré- et post-diagnostique.

Alors que la majorité des patients connaissent un déclin relativement lent de leur fonction respiratoire aboutissant à une insuffisance respiratoire terminale, certains restent stables ou, au contraire, s'aggravent d'emblée rapidement. Une minorité⁵³ développe des épisodes graves de détérioration brutale et inexpliquée ou exarcebations aiguës, qui grèvent le pronostic.

Les facteurs socioéconomiques et environnementaux

Bien que d'origine non encore élucidée, certaines expositions sont associées à un risque

⁵¹ Pr. Vincent Cottin, *Fibrose pulmonaire idiopathique*, PNDS, Centre de Référence des maladies pulmonaires rares, juil. 2021, p. 5.

⁵² Où seules des anomalies radiologiques sont présentes.

⁵³ Environ 10% à un an et 20% à trois ans.

accru de FPI : fumée de tabac⁵⁴, expositions professionnelles aux poussières de métaux, minérales (dont la silice cristalline), organiques, de bois et d'amiante... Ces dernières années, plusieurs travaux se sont intéressés au rôle de certains polluants atmosphériques (ex. ozone, dioxyde d'azote) dans la survenue d'une exacerbaton aiguë de FPI. Or, les types d'expositions aux aérocontaminants sont fortement liés au niveau socioéconomique.

Avec l'âge et le sexe, les facteurs socioéconomiques sont ceux qui exercent la plus forte influence sur la santé, notamment sur les maladies respiratoires chroniques (ex. asthme). De même, les personnes de conditions socioéconomiques les plus défavorables atteintes d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'un cancer du poumon ont une mortalité et une morbidité significativement plus élevées. Mais, il existe peu de données, à ce jour, sur le rôle des facteurs socioéconomiques dans la FPI.

À partir de la cohorte multicentrique prospective française COFI⁵⁵, nous avons :

- Confirmé que la survenue d'une exacerbaton aiguë de FPI était associée à une augmentation du niveau moyen d'ozone ;
- Montré, pour la première fois, que la mortalité globale des patients atteints d'une FPI était associée à un niveau accru d'exposition cumulée aux particules fines⁵⁶ PM₁₀ et PM_{2,5}.
- Montré, pour la première fois, que les patients avec une FPI vivant dans des zones géographiques à faible revenu étaient plus susceptibles d'être d'origine non européenne, d'être exposées professionnellement et d'avoir une exposition cumulée aux PM_{2,5} plus élevée

que les FPI vivant dans des zones géographiques à revenu supérieur⁵⁷.

Il a été démontré que les expositions associées à la FPI sont d'origine et de nature diverses, et que les patients présentent des expositions multiples. Il existe possiblement un effet synergique entre elles qu'il serait très important d'appréhender. D'autre part, des expositions particulièrement anciennes pourraient être impliquées dans la fibrogenèse. De plus, dans la FPI, les niveaux d'expositions rapportés sont plus faibles que ceux décrits au cours des pneumoconioses (asbestose, silicose). Enfin, peu de données sont disponibles à ce jour sur la pollution en milieu intérieur dans cette population de patients.

L'arrivée des capteurs de pollution portables à faible coût est une avancée dans ce domaine. Au cours des dernières années, l'appréhension de l'étude des maladies a évolué, passant d'une approche restreinte "une exposition, une maladie" à un concept plus large avec l'étude d'autres facteurs associés, l'exposome. Les nouvelles approches épidémiologiques de type exposome nous offrent l'opportunité d'intégrer ces différentes dimensions (des expositions multiples, potentiellement de faible niveau mais synergiques, sur une durée prolongée, y compris anciennes, et dans une situation éventuelle de vulnérabilité individuelle). Il s'agit d'une nouvelle approche d'épidémiologie étiologique avec pour objectifs d'identifier la place des facteurs environnementaux au sens large dans l'incidence des maladies chroniques non transmissibles. L'exposome a été initialement défini comme la totalité des expositions subies par un individu au cours de sa vie et de l'impact sur la santé de ces expositions

⁵⁴ 63% des patients sont d'anciens fumeurs et 7% des fumeurs actifs.

⁵⁵ Cohorte Fibrose : 236 patients (185 hommes et 51 femmes) atteints d'une FPI suivis pendant cinq ans.

⁵⁶ Sesé L. Thorax 2018.

⁵⁷ Sesé L. Respir Med 2021.

Le projet de recherche : EXPOSOMFPI

Nous faisons l'hypothèse qu'un niveau socioéconomique défavorisé et/ou l'exposition à divers polluants aériens environnementaux (intérieurs et extérieurs) et/ou professionnels pourraient jouer un rôle majeur dans l'histoire naturelle⁵⁸ de la FPI. De plus, nous faisons aussi l'hypothèse que l'effet délétère des expositions pourrait être modulé par une susceptibilité individuelle. Ainsi, la grande originalité de notre projet est de proposer une approche intégrative de type « exposome », portant à la fois sur les facteurs socioéconomiques, environnementaux extérieurs et domestiques, ainsi que professionnels.

Methodologie

Le projet EXPOSOMFPI est une étude de cohorte prospective multicentrique incluant 200 patients atteints de FPI, dont un sous-groupe de 30 patients qui porteront un capteur de pollution portable et seront suivis par des spiromètres à domicile (étude OBIWAN). Un suivi longitudinal de 24 mois est prévu. Les expositions professionnelles et environnementales (pollution de l'air extérieur et intérieur), les indicateurs socio-économiques et certaines composantes biologiques seront analysés. Les expositions liées aux activités professionnelles actuelles et passées sont estimées grâce à un questionnaire détaillé. A partir d'une consultation téléphonique les types et les niveaux d'exposition sont évalués par un hygiéniste industriel et un spécialiste des maladies professionnelles. Pour l'amiante et la silice, des matrices d'exposition professionnelle sont utilisées. Les expositions à la pollution de l'air extérieur et intérieur sont collectées à partir de stations de surveillance de la qualité de l'air à proximité de l'adresse résidentielle, et en plus de capteurs de pollution portables pour un sous-groupe de

patients. Les indicateurs socio-économiques sont estimés à l'aide d'un questionnaire dédié comprenant le revenu individuel et celui du ménage, les catégories socioprofessionnelles, le niveau d'éducation et l'assurance maladie. Des échantillons de sang pour les biomarqueurs de la FPI, les principaux marqueurs de susceptibilité connus (polymorphismes génétiques de MUC5B, TOLLIP, GSTT1, et longueur des télomères) sont collectés et conservés. Toutes les mesures des expositions chroniques et cumulatives seront corrélées avec l'ensemble de l'histoire naturelle de la FPI, y compris la gravité de la maladie à l'inclusion, la survenue d'exacerbation aiguë et la survie sans progression. Ainsi une approche holistique de type exposome pourra pour la première fois être étudiée dans cette pathologie.

Ce projet collaboratif est composé de plusieurs équipes expertes : l'équipe 1 qui coordonne l'étude composé de pneumologues expert dans 16 centres hospitaliers qui sont des centres de référence ou compétence des maladies pulmonaires rares ; l'équipe 2 (épidémiologistes) pour les expositions environnementales à la pollution ; l'équipe 3 (pathologistes professionnels) pour les expositions professionnelles et l'équipe 4 (Science Po) pour l'étude socioéconomique de la cohorte.

Résultats préliminaires

Actuellement 121 patients ont été inclus dans EXPOSOMFPI à l'échelle nationale et 12 patients sont appareillés d'un capteur de pollution portable avec un spiromètre portable (sous-groupe de patients de l'étude OBIWAN). Quatre patients ont terminé l'étude avec les objets connectés. On constate une bonne observance de la spirométrie à domicile hebdomadaire avec l'absence de données manquantes. L'exécution des spirométries a nécessité pour 2 patients une nouvelle éducation à la réalisation des courbes. D'autre part en moyenne les patients ont eu besoin de

⁵⁸ Description des différentes manifestations de la maladie et de son évolution en l'absence de tout traitement.

changer 3 fois leur capteur de pollution portable qui ne transmettait plus de données. Il s'agit de la première étude qui évalue l'exposition individuelle chez des patients avec une maladie respiratoire sur une si longue période, à savoir un an. Les analyses de corrélations entre les variations de la capacité vitale forcée (mesurée par spirométrie) et les données du capteur de pollution sont en cours.