

# Le rôle de l'exposition à l'ozone sur les symptômes de dépression et les infections virales

Période : avril 2012 à août 2012

Ilias KAVOURAS et Marie-Cécile CHALBOT

Université d'Arkansas pour les Sciences Médicales – Santé Environnementale et Professionnelle – Little Rock – États-Unis

**Mots clés : ozone, symptômes dépressifs, humeurs, grippe, inflammation, stress oxydatif, pollution de l'air, toxicité neurologique, antioxydants**

L'ozone (O<sub>3</sub>), polluant secondaire de l'air, est formé par la photo-oxydation des composés organiques volatils (COV) et des oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>). L'exposition à O<sub>3</sub> induit des lésions des cellules et tissus pulmonaires humains, entraînant des effets néfastes pour la santé tels que l'aggravation de l'asthme et la diminution de la fonction respiratoire (1,2). De nombreuses études ont montré des associations entre les visites aux urgences pour symptômes respiratoires et une augmentation des taux d'O<sub>3</sub> journaliers (3-7). Les fortes associations entre les expositions à l'O<sub>3</sub> et les symptômes respiratoires ont fourni les preuves scientifiques pour établir des normes de qualité de l'air et mettre en œuvre des mesures de réduction des émissions de précurseurs d'O<sub>3</sub> (8-9). Malheureusement, malgré les importantes réductions des émissions de NO<sub>x</sub> et de COV, les concentrations en O<sub>3</sub> dans les communautés urbaines ont à peine diminué au cours des dix dernières années et, dans certains cas, une augmentation du niveau d'O<sub>3</sub> est observée principalement dans les collectivités suburbaines et rurales (10). Cette tendance a été initialement attribuée à des températures élevées, mais des études récentes indiquent que les changements dans la distribution spatiale et l'intensité des émissions anthropogéniques ainsi que l'augmentation des feux de forêt peuvent également en être responsables (11). Des études récentes montrent que l'exposition à l'O<sub>3</sub> peut être associée à des effets inattendus tels que maladies cardiaques et cancer (12-15). Cette note porte sur deux études montrant des associations entre l'exposition à l'O<sub>3</sub> et les symptômes de dépression d'une part, et les infections grippales d'autre part.

## Pollution de l'air et symptômes de dépression chez les personnes âgées

Lim Y-H, Kim H, Kim JH, Bae S, Park HY, Hong Y-C. Air pollution and Symptoms of Depression in Elderly Adults. *Environ Health Perspect* 2012;120 (7): 1023-1028

### Résumé

L'article de Lim *et al.* étudie les liens entre l'exposition à la pollution atmosphérique (O<sub>3</sub><sup>(1)</sup>, NO<sub>2</sub><sup>(4)</sup> et PM<sub>10</sub><sup>(5)</sup>, SO<sub>2</sub><sup>(6)</sup>, CO<sup>(7)</sup>) et les symptômes de dépression chez des personnes âgées à Séoul, en Corée du Sud. Les symptômes dépressifs peuvent être liés au stress oxydatif induit par la pollution atmosphérique. 537 personnes d'âge moyen de 71 ± cinq ans ont été recrutées au début de l'étude dans un service d'assistance sociale et ont été suivies pendant trois ans. Lors du suivi, 187 participants ont visité trois fois le centre, 184 deux fois et 166 une fois. La sévérité des symptômes dépressifs a été évaluée par questionnaire avec des scores allant de 0 à 15. Les taux de HDL<sup>(8)</sup> et la pression artérielle, paramètres pouvant être associés aux symptômes de dépression (16,17), ont été mesurés à chaque visite. L'exposition aux polluants a été calculée à l'aide des données des sites de mesure situés le plus près des résidences des participants. Le biais engendré par le mode de recrutement (visites pouvant être liées à un problème de santé) et l'âge des participants (perte de mémoire et réponses inexactes), est limité en tenant compte de la probabilité de suivi et en refaisant à une semaine d'intervalle le test pour 30 participants. Les effets

décalés de la pollution atmosphérique après une exposition de plusieurs jours (lag 0, (0-2), (0-5), (0-7), (0-14) et (0-28)) ainsi que les facteurs confondants (âge, sexe, IMC<sup>(9)</sup>, consommation d'alcool, niveau d'éducation, activité physique, tabagisme, température ambiante et précipitations) ont été estimés à l'aide de la régression de Poisson. Une exposition de trois jours à l'O<sub>3</sub> a été associée avec une augmentation de 43,7 % des scores (IC95 % = [11,5 %; 85,2 %]) pour une augmentation interquartile de 37 ppb de la concentration en O<sub>3</sub>. L'analyse des réponses « se sentent souvent impuissants », « peur de mauvaises choses » et « la vie est vide » a montré des OR<sup>(10)</sup> supérieurs à 1 qui indiquent des effets statistiquement significatifs de l'O<sub>3</sub>. Les participants ayant de l'hypotension et ceux ayant de l'hyperlipidémie avaient un risque plus élevé de présenter une augmentation des symptômes de dépression.

### Commentaire

Cette étude est intéressante, car elle établit des associations significatives entre des symptômes dépressifs et l'exposition à l'O<sub>3</sub>. Alors que le tabac, l'alcool, les problèmes de santé et la génétique sont les principaux facteurs de risque pour les maladies mentales, il existe des preuves croissantes que la pollution atmosphérique est également liée à la dépression. Le stress oxydatif induit par l'O<sub>3</sub> favoriserait la production d'oxygène réactif et d'autres espèces pro-inflammatoires présentant une

toxicité neurologique. Les résultats de cette étude fournissent des informations utiles pour de futures études servant à identifier et mesurer des indicateurs biologiques de dommages oxydatifs suite à l'exposition à l'O<sub>3</sub> et les relier à des symptômes subcliniques<sup>(11)</sup> et cliniques de la dépression et d'autres maladies mentales. Cependant, l'étude, bien que confirmant que l'hypotension est un facteur de risque de dépression (16), est en désaccord avec une autre étude montrant que des taux plus faibles de HDL sont un facteur de risque (17). Les autres limites de cette étude concernent l'âge des participants qui sont susceptibles d'avoir plus de problèmes de santé affectant les humeurs (18) et la non prise en compte de facteurs tels que la survenue d'événements heureux ou malheureux. L'effet des autres paramètres mesurés comprenant antécédents médicaux (COPD<sup>(12)</sup>, asthme, diabète, hypertension), solitude et présence de couverture sociale, n'a pas été estimé dans cette étude.

### L'exposition à l'ozone module la balance protéase/antiprotéase de l'appareil respiratoire humain et augmente les infections par le virus de la grippe A

Kesic MJ, Meyer M, Bauer R, Jaspers I. Exposure to ozone modulates human airway protease/antiprotease balance contribution to increased Influenza A infection. *PLoS ONE* 2012;7 (4): e35108. Doi:10.1371/journal.pone.0035108

#### Résumé

L'article de Kesic *et al.* examine l'effet de la susceptibilité à une infection de la grippe H1N1 (grippe A) suite à l'exposition à l'O<sub>3</sub> par des tests *in vitro*. L'augmentation des infections virales peut être liée à l'exposition à l'ozone par le biais d'un stress oxydatif (19). Des cellules épithéliales nasales humaines ont été exposées à 400 ppb d'O<sub>3</sub> pendant quatre heures avant l'infection – 24h plus tard – par les particules virales H1N1 et H3N2. La quantité d'ARNm codant pour la protéine HA<sup>(13)</sup> de la grippe A dans les cellules exposées à l'O<sub>3</sub> était jusqu'à trois fois plus élevée que dans les cellules exposées à l'air purifié, ce qui indique que le stress oxydatif causé par O<sub>3</sub> déclenche une réplication plus importante du virus de la grippe. Ceci a été en partie attribué à une activité protéase accrue qui favorise l'entrée virale dans la cellule hôte par une augmentation du clivage de la protéine HA virale (se traduit par une augmentation du nombre de virus et à l'augmentation de la sécrétion au pôle apical des protéases de la HAT<sup>(14)</sup> et TMPRSS2<sup>(15)</sup>, dans les cellules exposées à O<sub>3</sub>). Les auteurs ont démontré que l'ajout d'antioxydants (GSH-ET<sup>(16)</sup> ou EGCG<sup>(17)</sup> qui active l'expression du gène Nrf2<sup>(18)</sup>) limite l'effet d'O<sub>3</sub> (qui se traduit par une diminution de l'ARNm mesuré dans le lavage apical). Par ailleurs, l'O<sub>3</sub> n'a pas d'influence sur l'expression des ARNm de quatre médiateurs antiviraux ce qui indique qu'il ne modifie pas la capacité des cellules à lutter contre l'infection grippale.

#### Commentaire

Cette étude mécanistique a été motivée par la pandémie en 2009 de grippe H1N1 et le rôle potentiel de la pollution de l'air sur les résurgences de grippe en fin de saison (printemps). Les résultats des expériences *in vitro* ont montré que les virus grippaux peuvent entrer dans la cellule hôte plus facilement, se multiplier et diffuser plus efficacement dans les cellules exposées à l'O<sub>3</sub> suite à des dommages oxydatifs (perturbant la balance protéase/antiprotéase). Les effets réels de l'exposition à l'O<sub>3</sub> sur les épidémies de grippe, même celles qui ont lieu plus tard dans l'année, devraient être moindres *in vivo* parce que les niveaux ambiants d'O<sub>3</sub> restent relativement faibles (<50-60 ppbv) par rapport à ceux utilisés dans cette étude *in vitro*. Cependant, le mécanisme d'action biologique peut avoir des implications directes sur le rôle de la pollution atmosphérique, en général. En effet, les dommages oxydatifs sur les cellules épithéliales du système respiratoire sont également causés par les particules fines et grossières (20,21). La pollution de l'air pouvant être associée à une hausse des infections virales et grippales (22), les concentrations des PM<sub>10</sub> qui ont tendance à augmenter de façon spectaculaire au printemps, pourraient également avoir un rôle facilitateur de la propagation de ces infections.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Traditionnellement, les études épidémiologiques et d'exposition se concentrent sur l'impact de la pollution atmosphérique sur la mortalité et la morbidité. L'étude de cohorte et l'étude *in vitro* analysées ici, sont les premières montrant que l'exposition aux contaminants de l'air contribue également à l'apparition de symptômes de dépression d'une part, et à la progression d'infection virales d'autre part. Elles reposent sur l'hypothèse d'un stress oxydatif induit par l'O<sub>3</sub>. Récemment, l'exposition à l'O<sub>3</sub> a été associée à l'arythmie, l'inflammation vasculaire et la repolarisation<sup>(19)</sup>. Ces effets seraient aussi dus à des dommages oxydatifs des cellules d'organes inattendus (le cerveau, le cœur). Les particules, composées d'un mélange complexe d'espèces chimiques, possèdent un potentiel d'oxydation supérieur à celui de l'O<sub>3</sub>. En conséquence, il est important de comprendre le mécanisme par lequel les polluants atmosphériques interagissent avec les systèmes respiratoires, nerveux, vasculaires et circulatoires, et d'identifier des biomarqueurs potentiels. Alors que d'autres facteurs de risque (tabac, alcool, accès aux soins, antécédents médicaux, âge, solitude) peuvent être responsables d'une partie des maladies, il est important d'étudier le rôle de la pollution de l'air, par exemple dans les mégapoles, où les taux d'exposition sont très élevés.

## Lexique

- (1) O<sub>3</sub> : Ozone
- (2) COV : composés organiques volatils
- (3) Nox : Oxydes d'azote (NO plus NO<sub>2</sub>)
- (4) NO<sub>2</sub> : Dioxyde d'azote
- (5) PM<sub>10</sub> : Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 µm
- (6) SO<sub>2</sub> : Dioxyde de soufre
- (7) CO : Monoxyde de carbone
- (8) HDL : Lipoprotéine de haute densité ou « bon cholestérol »
- (9) IMC : Indice de masse corporelle
- (10) OR : Odd ratios ou rapports de cotes
- (11) Symptômes subcliniques : symptômes légers ou peu nombreux qui ne permettent pas encore le diagnostic clinique d'une maladie
- (12) COPD : broncho-pneumopathie chronique obstructive ou restriction de la pénétration et de l'extraction de l'air des poumons dues à une bronchite chronique ou à un emphysème
- (13) HA : Hémagglutinine, protéine transmembranaire attachée à la surface du virus de la grippe A.
- (14) HAT : Protéase des voies respiratoires humaines de type trypsine
- (15) TMPRSS2 : Sérine protéase transmembranaire de type II
- (16) GSH-ET : Glutathion éthylester, forme réduite du tripeptide glutathion (GSSH est la forme oxydée)
- (17) EGCG : Epigallocatechine-3-gallate, polyphénol présent dans le thé vert
- (18) Nrf2 : facteur nucléaire érythroïde 2 spécifique humain (protéine nucléaire), facteur de transcription qui régule l'expression de gènes impliqués dans la réponse aux dommages oxydatifs.
- (19) Repolarisation : anomalie détectée lors de l'électrocardiogramme

## Publications de référence

- (1) **Khatiri SB, Holguin FC, Ryan PB, et al.** Association of ambient ozone exposure with airway inflammation and allergy in adults with asthma. *J Asthma* 2009;**46** (8):777-85.
- (2) **Kim CS, Alexis NE, Rappold AG, et al.** Lung function and inflammatory responses in healthy young adults exposed to 0.06 ppm ozone for 6.6 hours. *Am J Resp Crit Care Med* 2011;**183** (9): 1215-21.
- (3) **Castellsague J, Sunyer J, Saez M, et al.** Short-term association between air pollution and Emergency Room visits for asthma in Barcelona. *Thorax* 1995;**50** (10):1051-56
- (4) **Delfino RJ, Murphy-Moulton AM, Becklake MR, et al.** Effects of ozone and particulate air pollution on Emergency Room visits for respiratory illnesses in Montreal. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**155** (2):568-76
- (5) **Jones GN, Sletten C, Mandry C, et al.** Ozone level effect on respiratory illness: an investigation of Emergency Department visits. *S Med J* 1995;**88** (10):1049-56.
- (6) **Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D, et al.** Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: A combined analysis within the APHEA project. *Am J Epidemiol* 1997;**146** (2):177-85.
- (7) **Ji M, Cohan DS, Bell ML.** Meta-analysis of the association between short-term exposure to ambient ozone and respiratory hospital admissions. *Environ Res Lett* 2011;**6** (2):doi:10.1088/1748-9326/6/2/024006
- (8) **Sather ME, Cavender K.** Update of long-term trends analysis of ambient 8-hour ozone and precursor monitoring data in the south central U.S.: encouraging news. *J Environ Monit* 2012;**14** (2):666-76.
- (9) **Derwent RG, Stevenson DS, Collins WJ, et al.** Intercontinental transport and the origins of the ozone observed at surface sites in Europe. *Atmos Environ* 2004;**38** (13):1891-1901
- (10) **Schnell RC, Oltmans SJ, Neely RR, et al.** Rapid photochemical production of ozone at high concentrations in a rural site during winter. *Nature Geo* 2009;**2** (2):120-22
- (11) **Jaffe D, Ray J.** Increase in surface ozone at rural sites in the western US. *Atmos Environ* 2007;**41** (26): 5452-63.
- (12) **Ruidavets J-B, Cournot M, Cassadou S, et al.** Ozone air pollution is associated with acute myocardial infarction. *Circulation* 2005;**111** (5):563-69 .
- (13) **Calderon-Garciduenas L, Franco-Lira M, Torres-Jardon R, et al.** Pediatric respiratory and systemic effects of chronic air pollution exposure: Nose, lung, heart and brain pathology. *Toxicol Pathol* 2007;**35** (1):154-62.
- (14) **Henrotin JB, Zeller M, Logis L, et al.** Evidence of the role of short-term exposure to ozone on ischaemic cerebral and cardiac events. The Dijon Vascular Project (DIVA). *Heart* 2010;**96** (24):1990-96.
- (15) **Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF.** Long-term concentrations of ambient pollutants and incident lung cancer in California Adults: Results from the AHSMOG study. *Environ Health Perspect* 1998;**106** (12): 813-22.
- (16) **Kim BS, Bae JN, Cho MJ.** Depressive symptoms in elderly adults with hypotension: different associations with positive and negative affect. *J Affect Disord* 2010;**127** (1-3):359-64.
- (17) **Horsten M, Wamala SP, Vingerhoets A, et al.** Depressive symptoms, social support, and lipid profile in healthy middle-aged women. *Psychosom Med* 1997;**59** (5):521-528.
- (18) **Valvanne J, Juva K, Erkinjuntti T, et al.** Major depression in the elderly: a population study in Helsinki. *Int Psychogeriatr* 1996;**8** (3):437-43.
- (19) **Schwarz KB.** Oxidative stress during viral infection: a review. *Free Radic Biol Med* 1996;**21** (95): 641-49.
- (20) **Jaspers I, Ciencewicz JM, Zhang W, et al.** Diesel exhaust enhances influenza virus infections in respiratory epithelial cells. *Toxicol Sci* 2005;**85** (2):990-1002.
- (21) **Schins RP, Lightbody JH, Borm PJ, et al.** Inflammatory effects of coarse and fine particulate matter in relation to chemical and biological constituents. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;**195** (1):1-11.
- (22) **Brauer M, Hoek G, Smit HA, et al.** Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *Eur Respir J* 2007;**29** (5):879-88.

## Revue de la littérature

**Holloway JW, Francis SS, Fong KM, et al.** Genomics and the respiratory effects of air pollution exposure. *Respirology* 2012;17 (4):590-600.

**Stieb DM, Chen L, Eshoul M, et al.** Ambient air pollution birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2012;117 :100-11.

## Autres publications identifiées

**Hampel R, Breitner S, Zareba W, et al.** Immediate ozone effects on heart rate and repolarisation parameters in potentially susceptible individuals. *Occup Environ Med* 2012;69 (6):428-36.

*Cette étude présente l'impact de l'exposition à l'ozone sur les changements physiopathologiques liés à des symptômes cardiovasculaires. Les auteurs de cet article ont attribué les résultats observés à des changements dans la repolarisation. Les personnes ayant un trouble métabolique étaient plus susceptibles que celles présentant une prédisposition génétique.*

**Devlin RB, Duncan KE, Jardim M, et al.** Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects. *Circulation* 2012;126 (1):104-11.

*Cette étude montre que l'ozone peut provoquer une augmentation des marqueurs de l'inflammation dans le système vasculaire, de la fibrinolyse (lyse de protéines du plasma sanguin), et des troubles du contrôle de l'autonomie cardiaque et de la repolarisation chez l'homme. Ces résultats sont en accord avec des études épidémiologiques établissant des liens entre l'exposition à l'ozone et la mortalité cardiovasculaire.*

**Silveyra P, Floros J.** Air pollution and epigenetics: effects on SP-A and innate host defense in the lung. *Swiss Medical Weekly* 2012;142 :w13579. DOI:10.4414/sm.w.2012.13579.

*Cette étude montre que le stress oxydatif causé par l'ozone et les particules affectent l'expression des lipoprotéines du surfactant (SP-A) qui protègent les tissus pulmonaires. La fonction du SP-A peut être modifiée de façon différentielle par le stress oxydatif induit par l'ozone, et augmente la susceptibilité à des lésions pulmonaires.*

**Zhu CJ, Fruth K, Schneider A, et al.** Impact of ozone exposure on prostaglandin release in nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269 (6): 612-18.

*Les auteurs de cette étude ont étudié les effets d'une exposition à l'ozone, d'une part sur les cellules épithéliales humaines saines, et d'autre part, celles présentant des polypes chez des adultes susceptibles au syndrome d'intolérance à l'aspirine ou tolérant à l'aspirine. Le syndrome d'intolérance à l'aspirine, qui s'accompagne de l'apparition de polypes, serait dû à une modulation de la balance leukotriènes/prostaglandine. Les taux de prostaglandine E (PGE<sub>2</sub>) sécrétés par les cellules étaient réduits dans les échantillons des personnes saines et celles présentant des polypes mais tolérants à l'aspirine. Les taux étaient inchangés pour les cellules des patients présentant des polypes et intolérants à l'aspirine (la balance leukotriènes/prostaglandine serait déjà affectée). Les résultats de l'étude tendent à indiquer*

*que les dommages oxydants produits par l'ozone font intervenir les mêmes mécanismes moléculaires que ceux impliqués dans le syndrome d'intolérance à l'aspirine, et modèleraient la balance leukotriènes/prostaglandine.*

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt;
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt.