

Variation journalière de la pollution de l'air par les particules fines et ultrafines, et concentrations urinaires de la protéine CC16 des cellules de Clara du poumon

Daily variation in fine and ultrafine particulate air pollution and urinary concentrations of lung Clara cell protein CC16

Timonen KL, Hoek G, Heinrich J, Bernard A, Brunekreef B, de Hartog J, Hämeri K, Ibalid-Mulli A, Mirme A, Peters A, Tiittanen P, Kreyling WG, Pekkanen J.

Occup Environ Med. 2004;61;908-14.

Analyse commentée par

Mirelle Chiron¹ et Yvon Le Moullec²

¹ Institut national de recherche sur les transports et leur sécurité (Inrets), Lyon

² Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris (LHVP), Paris

■ Contexte

La concentration de la protéine CC16 des cellules de Clara est abaissée dans le sérum des personnes exposées à la fumée de tabac, porteuses d'une pneumopathie obstructive chronique, ou atteintes d'un cancer du poumon. En revanche, elle serait augmentée après des épisodes aigus, tels qu'un incendie (chez des pompiers) ou suite à une pointe de pollution à l'ozone (chez des sportifs).

Dans le cadre de l'étude Ultra sur les effets à court terme de la pollution atmosphérique particulaire sur la santé de sujets porteurs d'atteintes coronariennes, l'étude mesure les variations des taux urinaires de la protéine CC16 des cellules de Clara et analyse les liens avec la pollution journalière en particules fines et ultrafines.

■ Résumé de l'étude

Objectifs

Il s'agit de tester l'hypothèse selon laquelle des augmentations des concentrations atmosphériques journalières en particules fines et ultrafines seraient associées à une augmentation des concentrations urinaires de la protéine CC16 des cellules de Clara, chez des porteurs de pathologies coronariennes.

Matériels et méthodes

Trois groupes de malades coronariens (n=47, 37 et 47) sont suivis pendant six mois (1998-1999) respectivement dans trois villes européennes, Helsinki, Amsterdam et Erfurt, avec deux dosages urinaires par semaine de la protéine CC16 ainsi que de la créatinine pour tenir compte de la diurèse. Les sujets sont plutôt âgés (68 ans en moyenne à Helsinki, 71 ans à Amsterdam et 64 ans à Erfurt). Dix sujets sont exclus de l'analyse en raison de teneurs en protéine CC16 inférieures à la limite de détection.

Les indicateurs principaux de pollution sont les particules ultrafines (de 0,01 à 0,1 µm), celles correspondant au

mode accumulation (de 0,1 à 1 μm) mesurées en nombre (analyseur à mobilité électrique) pour ces deux classes, ainsi que les $\text{PM}_{2,5}$ prélevées par un impacteur de type "Harvard" et exprimées en masse. Les concentrations journalières sont relevées dans chaque ville sur un site de pollution urbaine de fond et mesurées selon un protocole commun standardisé. Par ailleurs, les données météorologiques et les niveaux quotidiens des polluants réglementés PM_{10} , NO_x , CO , SO_2 et O_3 sont obtenus auprès des réseaux locaux de surveillance de la qualité de l'air.

L'analyse consiste à bâtir un modèle par ville (modèle additif généralisé), avec les covariables suivantes : effet sujet, tendance long-terme, température, humidité, pression atmosphérique, jour de la semaine. Ces covariables sont entrées une par une dans le modèle. Le modèle le plus satisfaisant est retenu pour chaque ville. Puis les autres polluants mesurés par les réseaux de surveillance sont introduits un par un dans le modèle, en supposant un effet constant pour chaque sujet. Les valeurs moyennes sur un, deux, trois, quatre et cinq jours sont testées.

Une estimation groupée de l'effet est enfin calculée, correspondant à une moyenne pondérée des estimations des trois centres.

Dans un deuxième temps, des analyses sont effectuées par sous-groupe selon différents critères : sexe, exposition à la fumée de tabac environnementale, ancien fumeur ou non, avec ou sans pneumopathie chronique obstructive, asthmatique ou non. Des modèles sont également testés avec deux polluants ou sans tenir compte de l'humidité et de la pression atmosphérique.

Résultats

Ce sont 1 249 échantillons urinaires qui participent finalement à l'analyse. Les concentrations moyennes [écart-type] de CC16 sont, pour Amsterdam, Erfurt, et Helsinki respectivement de 30,9 [56,6], 51,5 [83,0], et 30,8 [40,7] $\mu\text{g/l}$ pour les hommes, 5,5 [7,4], 3,6 [4,4], et 16,1 [24,2] $\mu\text{g/l}$ pour les femmes.

Les asthmatiques ont des taux abaissés (tableau 1). Les concentrations augmentent légèrement avec l'âge, mais ne sont pas liées à la masse corporelle ni aux performances spirométriques.

S'agissant des mesures de pollution, les nombres moyens de particules ultrafines (0,01 à 0,1 μm) sont peu différents d'une ville à l'autre (de 17 000 à 21 000/ cm^3), alors que la masse de $\text{PM}_{2,5}$ est nettement plus faible à Helsinki (12,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) que dans les deux autres villes (20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à Amsterdam et 23,1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ à Erfurt). Les corrélations sont fortes entre $\text{PM}_{2,5}$ et particules du mode accumulation alors que la corrélation entre $\text{PM}_{2,5}$ et particules ultrafines est faible (Amsterdam et Helsinki) ou modérée (Erfurt).

Tableau 1 : moyennes géométriques des ratios CC16/créatinine ($\mu\text{g/g}$) ajustés sur toutes les variables du tableau, ainsi que sur la ville, l'âge, l'indice de masse corporelle et la fonction pulmonaire (VEMS/CV)

	oui	non	p entre les deux groupes
Femme	4,2		
Homme	9,4		0,01
Asthme	3,9	10,2	0,04
Pneumopathie chronique obstructive	7,3	5,6	ns
Antécédent d'infarctus du myocarde	6,3	6,4	ns
Exposé(e) au tabac à domicile	5,0	7,9	ns
Ancien fumeur	5,3	7,6	ns

ns : non significatif

La première analyse (modèle pour l'ensemble des 121 sujets des trois villes) ne montre pas de lien entre teneurs atmosphériques de particules fines ou ultrafines, NO_2 , CO et protéine urinaire.

Dans une analyse par ville, les particules de 0,1 à 1 μm et les $\text{PM}_{2,5}$ semblent avoir un effet (par exemple : 43,2 % d'augmentation de la protéine urinaire pour un accroissement de 1 000 particules/ cm^3 , en moyenne sur cinq jours), ainsi que les $\text{PM}_{2,5}$ (effet maximum à cinq jours aussi), mais uniquement à Helsinki.

Dans l'analyse par sous-groupe, il est trouvé un lien entre concentration en $\text{PM}_{2,5}$ dans les deux jours précédents et la teneur en CC16 urinaire, uniquement à Helsinki chez les hommes ($n=24$), les anciens fumeurs ($n=24$, dont 75 % d'hommes), les personnes présentant des troubles respiratoires chroniques (des deux sexes). Ainsi, pour une augmentation de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ des $\text{PM}_{2,5}$ atmosphériques, l'augmentation de la protéine dans les urines est de 30,6 % (14,2 - 47,0) chez les hommes, 30,6 (14,1 - 47,1) chez les anciens fumeurs, et 27,9 (11,9 - 43,9) chez les personnes présentant des troubles respiratoires chroniques.

Les effets ne sont donc pas homogènes entre centres. Enfin, il n'y a pas d'effet du NO_2 ni du CO .

Discussion et conclusions des auteurs

Il s'agit de la première étude prospective sur le sujet. L'ordre de grandeur de l'effet trouvé à Helsinki est en cohérence avec ceux déjà cités dans de précédents travaux. Les teneurs urinaires en protéine CC16 sont bien conformes à la littérature, avec des taux abaissés chez les asthmatiques et ex-fumeurs, et supérieurs chez les hommes en raison de sécrétions prostatiques (mais

ces sécrétions n'ont pas de raison d'être liées à la pollution d'après les auteurs).

Les auteurs s'interrogent sur la représentativité des mesures de particules $PM_{2,5}$ en site fixe pour évaluer l'exposition réelle des participants et ne trouvent rien à redire. En effet, il a été montré, chez ces mêmes sujets, une forte corrélation entre mesures d'exposition personnelle aux $PM_{2,5}$ et mesures ambiantes, tant à Helsinki qu'à Amsterdam. Ils se demandent si l'association trouvée pourrait être due au hasard, mais font remarquer que dans la ville d'Helsinki d'autres corrélations ont été trouvées avec les $PM_{2,5}$ dans l'étude Ultra : changements de l'électrocardiogramme et du rythme cardiaque. Les odd-ratios étaient aussi plus importants à Helsinki qu'à Erfurt ou Amsterdam pour d'autres effets comme l'essoufflement, ce qui tendrait à prouver que le lien trouvé dans la présente analyse n'est pas dû au hasard. Mais les auteurs ne comprennent pas pourquoi ces liens ne sont trouvés qu'à Helsinki. Plusieurs explications sont possibles car les trois villes diffèrent par le pourcentage de particules de provenance lointaine (50 % à Helsinki contre 32 et 34 % dans les autres villes), mais aussi par la température (c'est la ville la plus froide), et par les pathologies présentes au sein de l'échantillon de patients.

■ Commentaires et conclusions des analystes

L'étude a testé l'hypothèse d'un lien entre teneurs atmosphériques en particules fines et ultrafines et excrétion urinaire de protéine CC16 des cellules de Clara.

Les auteurs n'ont pas trouvé de lien pour les particules de moins de $1 \mu m$ de diamètre. Étrangement, ce résultat négatif ne fait l'objet d'aucun commentaire ni discussion de la part des auteurs. Apparemment, ils supposent que c'est peut-être l'indicateur d'exposition qui n'était pas pertinent puisque, dans un deuxième temps, ils cherchent l'action des polluants mesurés en routine. Un lien est alors trouvé avec les $PM_{2,5}$ pour des sous-groupes.

Les mêmes analyses ont été faites pour CO et NO_2 , avec des concentrations moyennes sur un, deux, trois, quatre ou cinq jours, et ne montrent pas de lien. De nombreuses hypothèses ont donc été testées, qui n'étaient pas l'hypothèse de départ. Le fait de trouver un résultat significatif est alors assez peu convainquant, et pourrait être attribué à la multitude des tests.

L'hypothèse de départ testait le lien entre des indicateurs d'exposition inhabituels (les particules mesurées en nombre) et un indicateur d'effet également mal connu (la protéine CC16 dans les urines). Le résultat négatif pourrait être interprété soit comme le fait que les particules étudiées (de diamètre inférieur à $1 \mu m$) n'agissent pas, dans une action court terme sur les cellules de Clara, soit que cette action, s'il elle existe, ne se traduit pas par une augmentation de l'excrétion urinaire de la protéine en question.

L'analyse secondaire par sous-groupe et pour les autres polluants montre, avec difficultés, un effet de la pollution particulaire sur les taux urinaires de la protéine dans une seule ville, et ceci pour un échantillon très particulier de malades coronariens. Ces résultats demandent pour le moins à être confirmés.