

## Pollution particulaire, pression artérielle, rythme cardiaque et contrôle de l'autonomie cardiaque : l'étude multicentrique ULTRA

### ***Effects of particulate air pollution on blood pressure and heart rate in subjects with cardiovascular disease: a multicenter approach***

Ibald-Mulli A, Timonen KL, Peters A, Heinrich J, Wölke G, Lanki T, Gintautas B, Kreyling WG, Hartog J, Hoek G, ten Brink HM and Pekkanen J.

*Environ Health Perspect.* 2004;112-3.

### ***Effects of ultrafine and fine particulate and gaseous air pollution on cardiac autonomic control in subjects with coronary artery disease: The ULTRA STUDY***

Timonen KL, Vanninen E, Hartog J, Ibald-Mulli A, Brunekreef B, Gold DR, Heinrich J, Hoek G, Lanki T, Peters A, Tarkiainen T, Tiittanen P, Kreyling W and Pekkanen J.

*J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2006;16:332-41.

Analyse commentée par

Géraldine Le Nir<sup>1</sup> et Imed Harrabi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Airparif, Paris

<sup>2</sup> Laboratoire d'épidémiologie, CHU F. Hached, Sousse, Tunisie

### ■ Contexte

Les études épidémiologiques concernant les effets sanitaires de la pollution atmosphérique particulaire ont connu un développement important au cours de ces dernières années. Les particules atmosphériques constituent l'indicateur de pollution pour lequel les données toxicologiques et épidémiologiques sont les plus développées. Ces études ont permis de mettre en évidence une association entre la variation des niveaux ambiants de particules atmosphériques urbaines et l'augmentation de certains événements de santé,

notamment la mortalité. Si les effets respiratoires ont été largement étudiés, il est maintenant admis que les effets sur l'appareil cardio-vasculaire constituent également un risque sanitaire.

Plusieurs facteurs (sociaux, biologiques et cliniques) interviennent lors de la réponse d'un individu à une augmentation des niveaux de particules atmosphériques. Cette réponse varie d'un groupe d'individus à un autre. Il apparaît que les personnes âgées, du fait de leur fragilité et de la fréquence de pathologies pré-existantes, constituent un groupe de personnes particulièrement sensibles à la pollution atmosphérique.

Plusieurs études ont montré l'association à court terme entre teneurs élevées en particules dans l'atmosphère et effets sur la santé. Les premières analyses avaient montré une augmentation des décès d'origine cardio-vasculaire et respiratoire, ou simplement l'augmentation du nombre d'admissions pour hospitalisation lors de niveaux en particules dans l'atmosphère élevés. Avec les progrès techniques, les études se sont d'abord intéressées aux particules PM<sub>10</sub>, puis aux particules PM<sub>2,5</sub> qui s'avèrent

plus impliquées dans la mortalité. Les articles commentés ici rapportent les résultats de l'étude multicentrique ULTRA et s'intéressent plus précisément aux effets cardiaques (pression artérielle, fréquence cardiaque et contrôle autonome cardiaque). Cette étude a été réalisée sur une période de six mois, entre octobre 1998 et juin 1999, dans trois pays d'Europe du Nord (Allemagne, Finlande et Hollande), chez des personnes âgées de 50 ans et plus atteintes de pathologies cardio-vasculaires. Durant la période de l'étude, une mesure journalière des principaux polluants atmosphériques particuliers et gazeux a été effectuée.

## ■ Résumé de l'étude

### Objectifs

Cette étude, réalisée sur trois villes européennes de taille et de caractéristiques géographiques différentes, teste l'hypothèse d'une relation entre l'exposition aux polluants atmosphériques particuliers et gazeux d'une part, et la fréquence cardiaque, la variabilité de la fréquence cardiaque et la pression artérielle d'autre part.

### Matériels et méthodes

Les sujets inclus sont des hommes ou des femmes recrutés parmi les patients du Centre de santé municipal (Amsterdam) et ceux d'un centre de cardiologie pour lesquels une maladie des artères coronariennes a été diagnostiquée.

Les patients inclus dans cette étude multicentrique ont été suivis cliniquement au rythme d'une visite toutes les deux semaines (même jour de la semaine et même heure pour chaque patient afin de minimiser l'effet des variations circadiennes et hebdomadaires sur les paramètres recueillis) permettant l'enregistrement d'un électrocardiogramme selon un protocole standardisé. Deux électro-cardiogrammes (ECG) ont été enregistrés en ambulatoire pour chaque sujet de l'étude. Ces enregistrements ECG ont été analysés avec le système Oxford Exel Medilog II V7.5. Deux types de fréquences ont été identifiés : fréquence basse (LF) (0.04 à 0.15 Hz) et fréquence haute (HF) (0.15 à 0.4 Hz). Le rapport LF/HF a été utilisé comme un indicateur de la variabilité de la fréquence cardiaque. La pression artérielle a été mesurée par un moniteur digital et la fréquence cardiaque par un électrocardiogramme lorsque le patient est en supination.

En parallèle, les relevés des niveaux de particules ont été réalisés sur un site fixe dans les trois centres-villes de l'étude, représentant le niveau de pollution urbaine de fond. Les données concernant les autres polluants (NO<sub>2</sub>, CO, SO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>) ont été fournies par un organisme spécifique à chaque ville.

Pour chaque sujet et pour un jour donné, les auteurs disposaient ainsi de l'information sur la pression artérielle

systolique (PAS), la pression artérielle diastolique (PAD) et la fréquence cardiaque (FC), ainsi que du niveau de pollution atmosphérique correspondant au même jour. Ces mesures ont permis aux auteurs d'étudier l'association entre le niveau des polluants particuliers et les paramètres cardio-vasculaires (pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique, fréquence cardiaque et variabilité de la fréquence cardiaque) le même jour.

Les auteurs ont pu aussi, de la même manière, étudier l'association entre les différents niveaux de polluants particuliers décalés par rapport au jour de la mesure des paramètres sanitaires (lag 1 : niveaux de polluants particuliers un jour avant la mesure des paramètres cardio-vasculaires ; lag 2 : niveaux de polluants particuliers 2 jours avant la mesure des paramètres cardio-vasculaires ; lag 0-5 : niveaux moyens de polluants particuliers durant les 5 jours avant la mesure des paramètres cardio-vasculaires).

Les variables météorologiques peuvent constituer des facteurs de confusion potentiels dans l'étude de la relation à court terme entre la pollution atmosphérique et la variation des paramètres cardio-vasculaires. En effet, les concentrations ambiantes en particules dépendent fortement des conditions météorologiques qui conditionnent à la fois les émissions et les phénomènes de dispersion atmosphérique. Ces variables météorologiques (température, humidité, pression barométrique), facteurs de confusion potentiels, ont été également intégrées dans les modèles.

En raison de la variabilité topographique et climatique entre les différents centres de l'étude, un modèle statistique, propre à chaque ville, a été construit à partir des caractéristiques individuelles des patients, des données de météorologie et de pollution atmosphérique, afin de modéliser la relation existante entre ces facteurs environnementaux et les effets sanitaires.

Les modèles testés avaient comme variables dépendantes la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la fréquence cardiaque et la variabilité de la fréquence cardiaque.

Les résultats des différents décalages testés ont été présentés pour chaque centre de l'étude, puis d'une façon combinée.

### Résultats

A partir de l'analyse univariée, les auteurs ont sélectionné les variables pertinentes. Elles ont été introduites dans un modèle initial unique et, les auteurs ont introduit successivement dans ce même modèle l'un des décalages testés. A la fin de cette première phase d'analyse, les auteurs ont présenté les modèles finaux correspondants à chaque décalage et à chaque paramètre cardio-vasculaire testé. Les auteurs ont utilisé le critère d'Akaike pour sélectionner le modèle final.

L'étude a permis de mettre en évidence une diminution du LF/HF en présence de teneurs élevées en particules ultrafines (baisse de 13,5 % du LF/HF pour chaque augmentation de 10 000 particules/cm<sup>3</sup>), CO et NO<sub>2</sub>. Le lien entre des niveaux de particules fines PM<sub>2,5</sub> élevés et une diminution du HF (ou une augmentation du LF/HF) a pu être démontré à Helsinki, mais l'inverse s'avère vrai à Amsterdam. Aucune influence des caractéristiques individuelles des patients (sexe, âge, antécédents médicaux) n'a été mise en évidence. Concernant la pression artérielle (diastolique et systolique), une petite diminution associée à la pollution particulaire a été enregistrée, tout comme une très légère baisse de la fréquence cardiaque. Les résultats sont beaucoup plus probants à Erfurt, où la baisse de la pression artérielle est immédiate avec une augmentation des teneurs en polluants, notamment pour les particules ultrafines.

### Discussion et conclusions des auteurs

Les auteurs se sont interrogés sur la validité des données concernant les PM<sub>2,5</sub> à Helsinki, seule ville où ce composé a un effet négatif sur la fréquence cardiaque. Les conditions météorologiques et la localisation particulière de cette ville peuvent expliquer, au moins en partie, ces différences. Pour les données concernant les particules ultrafines, les résultats sont cohérents avec d'autres études. Par ailleurs, d'autres campagnes ont prouvé que les mesures de PM<sub>2,5</sub> sur un site fixe étaient représentatives de l'exposition des personnes, ce qui n'était peut-être pas le cas pour les particules ultrafines qui connaissent une variation spatiale plus importante.

D'un point de vue sanitaire, les particules peuvent affecter de façon inverse la covariabilité du rythme cardiaque (la réponse suite à un effort engendre une diminution de la covariabilité du rythme cardiaque, mais peut aussi la diminuer en stimulant le système vagal), ce qui pose un problème d'exploitation des résultats.

Enfin, à la différence d'autres études sur ce sujet, ici les patients suivis souffrent d'une maladie coronaire, ce qui peut avoir une influence sur l'impact des particules sur leur santé.

La baisse de la pression artérielle observée semble plus importante pour les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde. Lors de ces études, il n'a pas été observé, comme lors d'autres analyses, une augmentation nette de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en lien avec les teneurs en particules. Or, la seule différence provient des patients qui sont en bonne santé dans les autres études, contrairement à ceux suivis dans celles-ci, et il semblerait que la médication et le statut de malade affectent le contrôle autonome cardiaque.

En conclusion, les effets cardio-vasculaires des teneurs en particules fines et ultrafines varient en fonction des patients et des sources de PM<sub>2,5</sub>. Au vu des résultats pas

toujours probants dans le cas de patients atteints de maladie cardio-vasculaire, il est important de poursuivre les travaux dans ce domaine.

### ■ Commentaires et conclusions des analystes

Ces deux articles rapportent les résultats de l'étude ULTRA dont l'objectif principal était d'étudier l'association entre les polluants particulaires et les effets cardio-vasculaires (pression artérielle systolique, pression artérielle diastolique et variabilité de la fréquence cardiaque) chez les personnes âgées de 50 ans et plus atteintes de pathologies cardio-vasculaires. D'une manière générale, les limites de cette étude ont été bien discutées par les auteurs.

Il s'agit d'une étude spécialement tournée vers des personnes particulièrement vulnérables vis-à-vis de la pollution atmosphérique, ce qui est intéressant. Mais cela peut être également une limite pour l'exploitation des résultats, à moins de connaître en détails les spécificités cardio-vasculaires de chaque patient et d'en étudier potentiellement toutes les influences.

Concernant les données de pollution atmosphérique, il est très intéressant d'avoir des relevés simultanés et précis en particules ultrafines et fines. En revanche, on ne connaît pas la nature des particules mesurées (émises par une activité industrielle, par les transports, par les embruns marins) qui doivent certainement avoir des caractéristiques chimiques différentes, et donc des impacts potentiellement différents sur la santé. Or, les caractéristiques des trois villes choisies sont bien différentes.

De plus, les mesures de particules se réalisent de manière plus systématique (en France notamment) par une nouvelle technique (FDMS—Filter Dynamics Measurement System) qui permet de mesurer les particules dans leur globalité en tenant compte de la fraction volatile (essentiellement le nitrate d'ammonium). Il s'avère en effet que les mesures de particules par TEOM (Tapered Element Oscillating Microbalance) sont sous-estimées, dans certaines conditions, par rapport à la méthode de référence gravimétrique. Par conséquent, il aurait été intéressant de réaliser les mesures de particules par FDMS.

Les auteurs s'interrogent sur la représentativité spatiale des mesures de particules ultrafines, ces composés connaissant une forte variabilité spatiale. Il aurait peut-être fallu réaliser des mesures à différents points de chaque ville ou équiper les patients de capteurs individuels, ce qui n'est peut-être pas réalisable techniquement. Par ailleurs, le fait que la mesure de la pollution ambiante ne soit qu'une approximation de l'exposition individuelle n'a pas été discuté. Par conséquent, les résultats des analyses sont fortement influencés par les différents niveaux de corrélation, pour chaque polluant étudié, entre exposition ambiante et exposition individuelle.

Les auteurs ont étudié uniquement les effets à court terme de la pollution atmosphérique sur les paramètres cardio-vasculaires. Ils auraient dû tester les effets à très court terme (quelques heures). En effet, une étude récente réalisée chez des personnes âgées, à Bordeaux<sup>1</sup>, a montré une tendance globale à la diminution de la pression artérielle systolique pour une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup> des concentrations de PM<sub>10</sub> dans les différents décalages testés. Cette association n'était significative que pour les décalages précoces de 3 heures et 5 heures avant la mesure de la pression artérielle. L'effet observé est ainsi supposé être la conséquence d'une exposition aux PM<sub>10</sub> dans un délai très court, c'est-à-dire pour quelques heures.

Dans l'étude multicentrique ULTRA, l'hétérogénéité des résultats entre les différents centres de l'étude rend difficile l'interprétation des associations observées.

La diminution de la pression artérielle en association avec une augmentation des concentrations de PM<sub>10</sub> ne peut pas être expliquée par les mécanismes proposés dans les études précédentes : par le passé, en plus de l'hypothèse des mécanismes inflammatoires, une augmentation du tonus sympathique en association avec les particules atmosphériques et/ou une augmentation du tonus vasculaire suite à une augmentation de l'endothéline ont été proposés comme des mécanismes potentiels pouvant expliquer l'augmentation de la PAS. Peu d'information est disponible concernant les mécanismes biologiques sous jacents aux résultats trouvés dans cette étude. Le mécanisme le plus probable pour expliquer la diminution de la PAS en association avec une augmentation des concentrations des particules atmosphériques peut être en rapport avec un déséquilibre de la balance sympathique vagale dû à une augmentation du tonus vagal. Des études expérimentales sur l'animal ont montré que les récepteurs nerveux afférents du bas appareil respiratoire sont sensibles aux irritants et aux polluants

particulaires. Par un mécanisme réflexe immédiat, il en résulte une bradycardie et une hypotension. L'inhalation des particules atmosphériques peut ainsi induire une réponse vagale systémique en même temps que la stimulation des récepteurs sympathiques parenchymateux des voies aériennes respiratoires qui peuvent mener à une augmentation de la réponse vagale cardiaque aboutissant à une bradycardie et à une hypotension. Par conséquent, le déséquilibre du système nerveux autonome cardiaque dans l'un ou l'autre sens pourrait mener à une baisse ou à une augmentation de la tension artérielle systolique et il pourrait en résulter des événements cardiaques adverses. Ces dernières années, de nombreux travaux ont mis en évidence un effet cardio-vasculaire des particules atmosphériques. Néanmoins, les études portant sur l'association entre les concentrations des particules atmosphériques et les paramètres cardio-vasculaires présentent des résultats divergents, mais apportent des éléments de discussion concernant les troubles du rythme et la variation de la pression artérielle observés en association avec l'exposition à des différentes concentrations de particules atmosphériques. D'autres études, dans ce domaine, sont nécessaires pour mieux comprendre le rôle des particules sur le contrôle de la pression artérielle et le système nerveux autonome. La faible variation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque en rapport avec l'augmentation des concentrations de particules atmosphériques trouvée dans cette étude, même si elle était significative sur le plan statistique, n'a pas beaucoup d'importance sur le plan clinique et l'interprétation d'une telle variation doit être faite avec beaucoup de précautions.

L'identification des personnes sensibles apparaît aujourd'hui une priorité de santé publique. En effet, une meilleure connaissance des caractéristiques des sujets affectés par une détérioration de la qualité de l'air constitue le préalable indispensable à la mise en place de politiques de prévention adaptées et efficaces.

<sup>1</sup> Effects of particulate air pollution on systolic blood pressure: a population-based approach – Harrabi et al. *Environ. Res.* 2006;101:89-93.