

Association entre les polluants atmosphériques classiques et les taux sanguins d'indicateurs hémostatiques et d'inflammation en population urbaine

Association of criteria pollutants with plasma hemostatic/inflammatory markers: a population-based study

Liao D, Heiss G, Chinchilli VM, Duan Y, Folsom AR, Lin H-M, Salomaa V.

J Expo Anal Environ Epidemiol. 2005;15:319-28.

Analyse commentée par

Cécile Honoré¹ et Vincent Nedellec^{2,3}

¹ Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris), Verneuil-en-Halatte

² Vincent Nedellec Consultant (VNC), Saulx-les-Chartreux

³ Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA), Le Kremlin-Bicêtre

■ Contexte

Des études épidémiologiques montrent une relation statistique à court terme entre les fluctuations de concentration atmosphérique en particules (PM₁₀) et celles de mortalité et morbidité cardio-pulmonaire. Le même constat est fait pour les polluants gazeux (O₃, CO, NO₂, SO₂) et le risque de maladie cardio-vasculaire. Les mécanismes biologiques sous-jacents ne sont pas encore complètement identifiés bien qu'une association entre ces polluants et une altération de la régulation cardiaque ait été montrée.

■ Résumé de l'étude

Objectifs

L'objectif de l'étude est d'explorer la relation à court terme (de 1 à 3 jours) entre l'exposition à certains polluants

de l'air ambiant (PM₁₀, CO, NO₂, SO₂ et O₃) et des marqueurs sanguins d'inflammation et de coagulation, dans le but de progresser dans la compréhension des relations observées entre pollution de l'air et maladies cardio-vasculaires.

Matériels et méthodes

Dans cette étude, la population est issue de la cohorte ARIC (Arteriosclerosis Risk In Communities cohort study) aux USA. Elle comprend 10 208 hommes et femmes âgés de 45 à 64 ans, habitant les comtés de Washington, Forsyth et certains quartiers périphériques de Minneapolis.

Pour chaque individu, les marqueurs plasmatiques d'inflammation et de coagulation suivants ont été dosés : fibrinogène, facteur VIII-C, activité de coagulation (VII-C), facteur de von Willebrand (vWF), taux de globules blancs et taux sérique d'albumine. Les premiers dosages ont eu lieu entre 1987 et 1989. Ils ont été répétés trois fois pour chaque individu à intervalles de trois ans. Les renseignements suivants ont également été relevés : comté de résidence, âge, ethnie, sexe, niveau d'éducation, consommation d'alcool, de tabac, indice de masse corporelle, diabète, hypertension, antécédent de maladies cardio-vasculaire (MCV) : hypertension, maladie cardiaque coronarienne, infarctus, et/ou antécédent pulmonaire chronique (bronchite chronique, emphysème, asthme).

L'exposition à court terme aux polluants atmosphériques a été calculée à partir de données de qualité de l'air

provenant de stations de mesures implantées dans les sites ARIC. Ces stations font partie du système AIRS (Aerometric Information Retrieval System) géré par l'EPA (Environment Protection Agency) et répondent à des critères de sélection et d'instrumentation homogènes. A partir de mesures horaires, les concentrations moyennes journalières (sur huit heures pour O_3) ont été calculées ; pour les PM_{10} , les concentrations moyennes journalières ont été directement mesurées. L'exposition journalière moyenne aux différents polluants a ensuite été calculée par comté, en moyennant les valeurs obtenues pour les stations de chaque comté.

Enfin, la base de données a été complétée de variables météorologiques provenant du Service météorologique américain : humidité relative, température, couverture nuageuse. Ces variables, considérées à 14 heures, sont propres à chaque comté.

Les analyses statistiques sont basées sur des régressions linéaires multiples ajustées pour l'âge, le sexe, l'ethnie, le niveau d'éducation, le statut tabagique et alcoolémique, l'indice de masse corporelle, l'historique médical, l'humidité, la saison, la couverture nuageuse et la température.

Résultats

L'âge moyen des participants est de 54 ans et 57 % sont des femmes. Les prévalences d'hypertension, de diabète, de MCV, d'infarctus et d'altération respiratoire chronique sont respectivement de 34 %, 9 %, 3 %, 2 % et 16 %. Les niveaux de concentration ambiante en polluants cibles sont négativement corrélés à l'humidité relative, la couverture nuageuse et la température sauf pour les PM_{10} et l' O_3 , positivement corrélés à la température. Les concentrations des polluants restent majoritairement en dessous des valeurs guide nationales ; de même les résultats du dosage des marqueurs sanguins sont dans la fourchette des valeurs standards en population générale. La comparaison univariée des marqueurs sanguins avec les quartiles de chaque polluant ne montre pas d'association significative.

Après ajustement, une augmentation de l'exposition aux PM_{10} un jour avant (j-1) la prise de sang est significativement associée à une augmentation du facteur vWF chez les diabétiques (+3,93 % pour une augmentation de $12,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ des niveaux de PM_{10}) et à une diminution du taux sérique d'albumine chez les personnes ayant un antécédent de MCV (-6 mg/dl pour la même variation des niveaux de PM_{10}). Il n'y a pas d'association entre les PM_{10} et le nombre de globules blancs ou le taux de fibrinogène. Le CO est également associé à une diminution de l'albumine (-18 mg/dl pour une augmentation de 0,6 ppm des niveaux de CO). Aucune association significative n'apparaît avec le NO_2 .

Les associations mises en évidence sont généralement faibles. Certaines associations significatives présentent une forme curvi-linéaire, ce qui indiquerait l'existence d'un seuil d'effet pour les PM_{10} avec le facteur VIII-C, pour

l'ozone avec le fibrinogène et le vWF, pour le SO_2 avec le facteur VIII-C, les globules blancs et l'albumine. Les associations entre PM_{10} , O_3 , SO_2 et les co-variables sont plus fortes pour les niveaux d'exposition les plus élevés.

Les auteurs ont également cherché à vérifier s'il existe un "délai" entre exposition et modification des marqueurs sanguins. Les concentrations moyennes des polluants deux et trois jours (j-2 et j-3) avant la prise de sang ont été introduites dans le modèle multivarié. Aucune association significative n'est retrouvée avec les expositions antérieures à 24 h. De plus, la prise en compte de l'exposition à j-2 et j-3 ne change pas les associations observées à j-1.

Discussion et conclusions des auteurs

Dans la première partie de la discussion, les auteurs argumentent leur choix de marqueurs sanguins. Ils rappellent que l'athérosclérose est la première cause de maladie cardio-vasculaire. Les connaissances actuelles montrent que l'inflammation joue un rôle important dans l'initiation et le développement de l'athérosclérose, la prise de médicaments anti-inflammatoires ayant un rôle préventif. Les mécanismes reliant inflammation et athérosclérose ne sont pas encore complètement élucidés. L'explication pourrait venir du fait que les marqueurs d'inflammation sont corrélés aux cytokines cellulaires qui enrôlent les macrophages et les monocytes dans les plaques d'athérome. De plus, l'inflammation peut inciter les monocytes à exprimer des glycoprotéines membranaires, lesquelles interviennent dans la coagulation sanguine. Par ailleurs, les facteurs de coagulation ont probablement un rôle important dans les maladies cardio-vasculaires, à travers leur implication dans le développement des plaquettes ou celui des stries graisseuses, puis leur conversion en plaques fibreuses. Les taux sanguins de fibrinogène et de globules blancs ont été significativement associés au risque de maladie cardio-vasculaire. Cette association est moins clairement établie pour le fibrinogène et le vWF. Cependant, la cohorte ARIC, dont sont issues les données de l'étude, a retrouvé ces associations. Probablement en raison de sa corrélation inverse avec l'inflammation, le taux d'albumine est significativement et négativement associé au risque de maladie cardio-vasculaire. Enfin les auteurs font remarquer que le fibrinogène, le facteur VIII et le vWF sont tout à la fois marqueurs d'inflammation et de coagulation.

Les résultats de cette étude montrent une association entre exposition - même modérée - aux polluants de l'air ambiant et marqueurs sanguins d'inflammation et/ou de coagulation. La forme curvilinéaire des régressions indique la probable existence d'un seuil d'exposition en deçà duquel il n'y aurait pas d'effet. Cependant, aucune explication biologique n'a été trouvée pour la forme en U, puis en U inversé, de la relation entre le SO_2 et le facteur VIII, puis l'albumine. Aussi, l'interprétation de la forme des régressions reste incertaine.

Les associations observées entre PM_{10} et l'albumine sérique, entre O_3 et fibrinogène et entre SO_2 et le nombre de globules blancs ne sont significatives que pour les personnes ayant un antécédent de maladie cardio-vasculaire. De même, l'association entre PM_{10} et vWF n'est significative que pour les personnes diabétiques. Ces résultats sont cohérents avec les études ayant observé une association entre ces polluants et une altération de la régulation cardiaque et celles ayant montré des associations plus fortes pour les personnes âgées et les personnes atteintes de maladie cardio-vasculaire.

En conclusion, les résultats de cette étude transversale en population générale suggèrent une association significative entre l'exposition aux polluants ambiants - même à des niveaux faibles - et les marqueurs sanguins d'inflammation et de coagulation. Ces associations sont renforcées pour les plus hauts niveaux d'exposition et pour les personnes ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire ou diabétique. Ces associations expliqueraient les mécanismes biologiques à l'œuvre dans la relation entre PM_{10} , O_3 , SO_2 et mortalité ou morbidité cardio-vasculaire.

Les polluants étudiés sont des facteurs de risque mineurs pour les maladies cardio-vasculaires. En revanche, d'un point de vue de santé publique, leur impact n'est pas négligeable puisqu'une part très importante de la population est exposée à des niveaux équivalents de polluants atmosphériques sur de longues périodes.

L'exposition aux polluants atmosphériques calculée dans l'étude est une approximation de l'exposition individuelle, on ne peut exclure une mauvaise estimation de l'exposition. Mais les auteurs estiment qu'il n'y a pas de biais systématique lié à ce paramètre, du fait du caractère aléatoire des jours de dosages sanguins. Les auteurs soulignent l'impossibilité, dans le cadre de cette étude, d'estimer les liens entre exposition à long terme à la pollution atmosphérique et augmentation des marqueurs sanguins du fait du faible nombre de sites d'étude (l'exposition à long terme est identique pour les différents habitants d'un même comté).

■ Commentaires et conclusions des analystes

En ce qui concerne l'évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques, aucun renseignement précis

sur le type des stations effectivement utilisées pour les calculs n'est donné : s'agit-il uniquement de stations de fond ou bien des stations de proximité sont-elles aussi incluses ? La prise en compte de stations de types différents pourrait induire un biais dans l'évaluation de l'exposition par comté. La mention de "critères de sélection et d'instrumentation homogènes" est donnée comme garantie de compatibilité des mesures des polluants d'un site à l'autre. Ce point est aussi abordé dans la discussion par les auteurs qui ont testé l'influence de la co-variable "comté" sur les résultats de leur étude, sans déceler d'effet significatif. Aucun renseignement ne figure concernant le type de technologie mise en œuvre pour la mesure des PM_{10} (s'il s'agit de TEOM, les mesures ont-elles été corrigées afin de prendre en compte la partie semi-volatile de l'aérosol ?).

Concernant les marqueurs sanguins d'inflammation et de coagulation, l'argumentaire développé n'aborde pas la question de doser des marqueurs plus spécifiques. Par exemple, tous les globules blancs ne sont pas spécifiquement indicateurs d'une inflammation systémique. Par ailleurs, les trois autres marqueurs choisis sont impliqués dans les deux mécanismes. Il serait préférable à l'avenir de choisir des marqueurs plus spécifiques des mécanismes biologiques étudiés.

Les résultats de dosage sanguins restent dans la limite des fluctuations standard, il n'est donc pas certain, bien que les associations soient significatives et les régressions satisfaisantes, que ces modifications biologiques soient à l'origine des effets constatés sur la morbidité et la mortalité.

Au total, les forces de cette étude sont dans sa qualité méthodologique, dans le grand nombre de personnes incluses et dans les pistes de recherche qu'elle permet de préciser. Ses faiblesses proviennent des modalités de quantification de l'exposition et d'un choix de marqueurs biologiques peu spécifiques. Au niveau statistique, ces défauts se traduisent par une possibilité d'erreur de classement aléatoire ayant tendance à diminuer la force des associations étudiées. La faible amplitude des résultats de dosages sanguins limite le niveau d'explication des mécanismes biologiques à l'œuvre dans la relation entre polluants de l'air ambiant et mortalité et morbidité cardio-vasculaire. Des études plus spécifiquement dédiées à la compréhension des mécanismes biologiques sont encore nécessaires.