

## Association entre la variabilité de la fréquence cardiaque des personnes âgées et l'exposition individuelle aux PM<sub>1</sub>, PM<sub>1-2,5</sub>, et PM<sub>2,5-10</sub>

### *Association of Heart Rate Variability of the Elderly with Personal Exposure to PM<sub>1</sub>, PM<sub>1-2.5</sub>, and PM<sub>2.5-10</sub>*

Chang LT, Tang CS, Pan YZ, Chan CC.

*Bull Environ Contam Toxicol* 2007, 79:552-56.

Analyse commentée par

Nathalie Marquis<sup>1</sup> et Gaëlle Pédrone<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Airlor, Vandœuvre-les-Nancy

<sup>2</sup> Sépia-Santé, Baud

### ■ Contexte

Des études récentes ont permis de mettre en avant l'existence d'associations entre l'exposition aux particules atmosphériques et la survenue de troubles cardiovasculaires, bien que les mécanismes d'action ne soient pas encore parfaitement connus. La baisse de la fréquence cardiaque constituerait un indice important des effets sanitaires des particules atmosphériques.

C'est dans ce contexte qu'une étude de panel a été menée entre 2003 et 2005 à Taiwan, auprès de 15 personnes âgées recrutées à l'occasion d'un bilan de santé annuel. L'événement sanitaire étudié est la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) mesurée par un électrocardiogramme de 24 h. Simultanément, l'exposition aux particules a été mesurée grâce à un capteur personnel de poussières.

### ■ Résumé de l'étude

#### Objectifs

Si des liens entre la morbidité et la mortalité cardiovasculaires et l'exposition aux particules ont été mis en évidence, en particulier chez les personnes âgées, il n'en demeure pas moins que la littérature sur les explications physiopathologiques de ces liens est peu abondante. L'exposition aux particules interférerait avec l'action de régulation du système cardiaque *via* le système nerveux central, la VFC reflétant la modulation de l'activité sinusale par les composants du système nerveux autonome. Les études menées à ce sujet n'ont pas testé un éventuel effet modificateur de la taille des particules, c'est l'objet de cet article qui distingue les particules de diamètre aérodynamique\* inférieur à 1 µm (PM<sub>1</sub>), celles comprises entre 1 et 2,5 µm (PM<sub>1-2,5</sub>) et celles comprises entre 2,5 et 10 µm (PM<sub>2,5-10</sub>) pour l'étude des effets à court et moyen termes des particules sur la VFC chez les personnes âgées.

#### Matériels et méthodes

Une étude de panel, incluant 15 personnes âgées, a été mise en place entre 2003 et 2005 dans la région de Tapei (Taiwan). Un entretien a permis de recueillir le

\* Le diamètre aérodynamique d'une particule est égal au diamètre d'une sphère de masse volumique 1 g/cm<sup>3</sup> et dont la vitesse de chute est égale à celle de la particule en absence de vent et de turbulence (Norme AFNOR X43-022).

sexe, l'âge, l'indice de masse corporel (IMC), le statut tabagique ainsi que les antécédents de santé de chaque sujet.

Un électrocardiogramme sur 24 h a été réalisé chez chacun des sujets. Les enregistrements ont été analysés au centre hospitalo-universitaire de Taiwan de façon à constituer un périodogramme de segments de 5 minutes. La VFC est définie comme la variation de l'intervalle de temps séparant deux battements cardiaques consécutifs.

Une fréquence cardiaque stable et régulière est considérée comme un marqueur indiquant un mauvais pronostic pour la longévité si les chiffres sont associés à un état clinique déficient. La VFC est exprimée et quantifiée à l'aide de paramètres temporels et fréquentiels. Les paramètres temporels sont : le SDNN qui est l'écart-type des différences entre deux battements et le r-MSSD, racine carrée de l'écart-type des différences des intervalles. Les paramètres fréquentiels sont les basses fréquences (BF), hautes fréquences (HF) et le ratio BF/HF. Ces mesures étant susceptibles de variation selon les phases du sommeil, une mesure sur 16 h a été retenue pour exclure la période de sommeil des sujets.

Simultanément, l'exposition aux particules a été mesurée grâce à un capteur personnel de poussières (Dustcheck portable dust monitor modèle 1.108 Grimm Labor Technik Allemagne) qui recueillait les concentrations en poussières  $PM_{10}$ ,  $PM_{2,5}$  et  $PM_{10}$  par minute, la température ambiante et l'humidité relative. Cet instrument utilise la dispersion de la lumière pour obtenir les concentrations en nombre de particules. Des études de cohérence entre le TEOM et le Dustcheck monitor ont montré une bonne corrélation entre deux mesures simultanées. Les concentrations en  $PM_{2,5-10}$  ont été obtenues par la soustraction de la fraction  $PM_{2,5}$  à la fraction  $PM_{10}$ , la fraction  $PM_{1-2,5}$  a été obtenue par soustraction de la fraction  $PM_1$  à la fraction  $PM_{2,5}$ .

Afin de contrôler les éventuels facteurs de confusion, un carnet journalier a permis de recueillir les activités des sujets et certains facteurs environnementaux.

Les effets des concentrations de particules sur la VFC ont été estimés à l'aide de modèles de régression mixtes. Pour chaque type de particule, des moyennes horaires ont été calculées à partir des mesures disponibles (1 par minute). Pour estimer l'effet à court et moyen terme des particules, des moyennes glissantes de 1 h à 8 h ont été retenues. L'amplitude de l'association entre VFC et particules est interprétée en pourcentage de changement. Pour assurer la normalité des distributions, les variables relatives à l'activité cardiaque ont été log-transformées. Les effets fixes étaient le sexe, l'âge, l'IMC, la température, l'humidité relative, l'état de santé, le temps et les moyennes glissantes des particules, les effets aléatoires prenaient en compte la corrélation intra-sujet. Des modèles multi-polluants ont été construits, la sélection des variables s'est faite à l'aide du critère d'Akaike.

## Résultats

Cette étude incluait 15 personnes âgées de 53 à 75 ans, non-fumeuses, 9 hommes et 6 femmes. La moitié souffrait d'une maladie coronarienne, 60 % d'hypertension et 1/4 d'hypercholestérolémie. La fréquence cardiaque des sujets était de 76,4 ( $\pm 14,4$ ) – moyenne ( $\pm$  écart-type) – pulsations/minute. L'exposition personnelle moyenne aux  $PM_1$ ,  $PM_{1-2,5}$  et  $PM_{2,5-10}$  était respectivement de 25,3 ( $\pm 22,9$ ), 6,0 ( $\pm 5,9$ ) et 9,5 ( $\pm 9,9$ )  $\mu g/m^3$ . Les  $PM_1$  constituaient 60 % de la masse des  $PM_{10}$ . La température était de 24,3 ( $\pm 2,7$ ) °C et l'humidité relative de 63,6 ( $\pm 10,1$ ) %.

Les modèles mixtes ont mis en évidence une augmentation significative de la fréquence cardiaque et du ratio BF/HF avec l'augmentation des concentrations en particules. Les effets les plus importants sur la fréquence cardiaque étaient des effets à court terme (1-4 h) pour les  $PM_{2,5-10}$  et des effets à moyen terme (5-8 h) pour les  $PM_{1-2,5}$ . Parmi les différentes tailles de particules, les expositions aux  $PM_{2,5-10}$  montrent la plus forte association avec la diminution des paramètres temporels de l'ECG (SDNN, r-MSSD) et des paramètres fréquentiels (BF, HF). La plus forte association a été obtenue avec une moyenne sur 6 h pour les  $PM_{2,5-10}$ . Par exemple, une augmentation de 1  $\mu g/m^3$  de la moyenne sur 6 h des  $PM_{2,5-10}$  était associée à des diminutions de 1,43 % du SDNN et de 4,27 % du r-MSSD.

## Discussion et conclusions des auteurs

Plusieurs études ont rapporté des effets à court terme des  $PM_{2,5-10}$  sur la santé cardio-vasculaire. Certaines ont montré que des expositions accrues aux particules grossières semblaient altérer les mécanismes de régulation du système nerveux autonome au niveau du cœur chez des volontaires adultes. Cette étude est la première à montrer que les  $PM_{2,5-10}$  ont un effet plus important que les  $PM_1$  sur la diminution de la VFC chez des sujets âgés. Récemment, une étude de panel a montré qu'une légère augmentation des  $PM_{2,5-10}$  suffisait à affecter les paramètres cardio-pulmonaires et lipidiques chez des adultes asthmatiques. Selon la littérature, les changements de la fonction cardiaque autonome dus aux particules sont liés à des mécanismes impliquant le stress oxydatif au niveau pulmonaire et systémique. Les observations de fréquence cardiaque et de VFC altérées suite à l'exposition aux particules peuvent expliquer les liens entre pollution et fonction cardiaque. Ainsi, de futures études sont nécessaires pour déterminer si les effets sanitaires des  $PM_{2,5-10}$  sont sous-estimés dans les populations sensibles.

## ■ Commentaires et conclusions des analystes

D'une façon générale, on ne peut que regretter la taille très faible de l'échantillon. Ces données sont manifestement extraites d'une étude plus importante et le choix des auteurs de se restreindre à ces 15 patients est assez difficile à comprendre. De plus, cet article ne présente pas de réelle discussion des résultats, ce qui peut finalement laisser le lecteur dans l'incompréhension de ces résultats et de leur portée scientifique.

Du point de vue métrologique, cet article soulève un certain nombre d'interrogations. Tout d'abord, la mesure elle-même suscite un certain nombre de questions. Son principe est optique : le Grimm mesure le nombre de particules par litre d'air dans 15 intervalles de taille allant de 0,3 à 20 microns (0,3-0,4 ; 0,4-0,5 ; 0,5-0,65...) par la diffraction de la lumière incidente en fonction de la granulométrie de l'aérosol. Le passage du nombre de particules à la concentration massique se fait grâce à un algorithme de conversion pour chaque intervalle granulométrique. La corrélation dépend de la nature spécifique de l'aérosol et, en particulier, de la densité des différentes fractions granulométriques au lieu de la mesure. Il est fait état dans l'article d'une excellente corrélation entre les mesures effectuées par le TEOM (détermination de concentrations massiques par incidence du poids de particules sur la fréquence d'oscillation d'un quartz), cependant, on ignore si ces excellentes corrélations correspondent à la présente étude ou à une étude antérieure et si cette éventuelle étude antérieure a été effectuée au même endroit. Or, il importe de reprendre les méthodes de calibration spécifiquement pour chaque lieu et chaque moment de mesure. Ces informations ne sont pas accessibles à la simple lecture de l'article.

Par ailleurs, des mesures de NO<sub>2</sub>, et de CO auraient été d'autant plus intéressantes qu'elles sont connues pour être corrélées à des perturbations du système cardiaque.

La description des concentrations de particules témoigne d'une grande variabilité des concentrations (écart-type proche de la moyenne), ce qui peut sembler a priori intéressant pour détecter des effets. Cependant cette variabilité importante de l'exposition est affectée à un échantillon de très petite taille, aussi l'on peut s'interroger sur la représentativité des expositions et de leurs variabilités. De plus, les effets observés sont reliés à une augmentation de concentration de 1 µg/m<sup>3</sup> des PM<sub>2,5-10</sub> pour la moyenne sur 6 h en cette fraction granulométrique et l'on peut également s'interroger sur la signification d'un écart portant sur des différences de concentration très faibles, vraisemblablement de l'ordre des incertitudes métrologiques de détermination des concentrations en poussières.

Les mesures de particules PM<sub>2,5-10</sub> ont été obtenues par soustraction des particules PM<sub>2,5</sub> aux particules PM<sub>10</sub>, les

auteurs auraient pu justifier ce choix en présentant une matrice de corrélation de ces polluants. Comme dans la majorité des études pollution-santé, aucune mesure biologique ou chimique de la composition des particules n'a été réalisée et on peut se demander si la diminution de la VFC n'est pas davantage liée à la composition des particules qu'à leur taille.

Enfin, pour définir l'indicateur d'exposition, les auteurs évoquent le calcul de moyennes glissantes sur 8 h. Nous l'avons interprété comme des moyennes glissantes calculées successivement de 1 h à 8 h, mais cette information est mal explicitée et quelques phrases supplémentaires auraient aidé à la compréhension des résultats.

D'un point de vue épidémiologique, en dehors de la taille d'échantillon très réduite, on peut supposer un biais de sélection important. En effet, les auteurs semblent extrapoler leurs résultats aux personnes âgées en général, alors que bon nombre de leurs sujets présentent de grandes fragilités cardio-vasculaires et que l'échantillon est de très petite taille. Par ailleurs, les conditions de mesure de l'activité cardiaque ne semblent pas idéales, l'omniprésence des personnels hospitaliers ou de techniciens lors de la journée de mesure a pu altérer la VFC (effet blouse blanche). Pour être plus conforme à une exposition et une activité cardiaque réalistes, des mesures à domicile auraient pu être envisagées. Les mécanismes cause-conséquence entre exposition à la pollution, système nerveux central et VFC sont évoqués mais pas expliqués. On peut regretter qu'ils ne soient pas mieux appréhendés même s'ils ont été discutés dans un article précédant [1].

En outre, il existe une très grande variabilité inter-individuelle de la VFC et celle-ci n'a pas pu être prise en compte dans le cadre d'une étude avec un effectif si réduit. Les auteurs ont fait le choix d'estimer des modèles multi-polluants afin de comparer les effets des différentes tailles de particules. L'absence de matrice de corrélation entre les polluants peut amener à s'interroger sur ce choix et sur les conséquences d'éventuelles corrélations sur la précision des estimateurs. Il aurait été intéressant que les auteurs présentent des modèles incluant un seul type de particule. Pour chacun des 6 indicateurs sanitaires, 8 moyennes glissantes ont été testées, soit 48 modèles mixtes, cette multiplicité des tests aurait pu être discutée.

Enfin, on peut reprocher aux auteurs de n'évoquer que les résultats favorables et d'en passer d'autres sous silence. Par exemple, les auteurs avancent une diminution significative de la fréquence cardiaque à moyen terme pour une augmentation de 1 µg/m<sup>3</sup> de PM<sub>2,5-10</sub>. Cependant, on observe une augmentation de la fréquence cardiaque à court terme (moyennes 3 h et 4 h) qui s'avère elle aussi significative et que les auteurs ne mentionnent pas.

En conclusion, bien que cette étude utilise des techniques de mesures pointues et précises, de nombreuses limites méthodologiques laissent le lecteur dubitatif sur la portée

des résultats et sur une possible extrapolation de l'effet des particules sur la VFC dans la population des personnes âgées.

### Références bibliographiques

- [1] Chuang KJ, Chan CC, Chen NT, Su TC, Lin LY. Effects of particle size fractions on reducing heart rate variability in cardiac and hypertensive patients. *Environ Health Perspect.* 2005-113:1693-1697.