

Les particules atmosphériques grossières (PM_{2,5-10}) affectent la variabilité du rythme cardiaque, les niveaux de lipides et d'éosinophiles dans le sang chez des adultes asthmatiques

Coarse particulate matter (PM_{2.5-10}) affects heart rate variability, blood lipids and circulating eosinophils in adults with asthma

Yeatts K, Svendsen E, Creason J, Alexis N, Herbst M, Scott J, Kupper L, Williams R, Neas L, Cascio W, Devlin RB, Peden DB.
Environ Health Perspect. 2007;115(5):709-14.

Analyse commentée par

Agnès Lefranc¹ et Hélène Marfaing²

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

² Airparif, Paris

■ Contexte

Les liens à court terme entre les niveaux des particules grossières et les hospitalisations pour causes respiratoires et cardio-vasculaires observés dans les études épidémiologiques sont au moins aussi importants que ceux concernant les particules fines. Par ailleurs, les mécanismes d'action des particules fines sur la variabilité du rythme cardiaque et l'inflammation systémique se développent (voir notamment Extrapol n° 32 – Effets cardio-vasculaires de la pollution atmosphérique : mécanismes physiopathologiques). Mais quasiment aucune étude n'est disponible sur les mécanismes d'action des particules grossières sur le système cardio-vasculaire. Par rapport aux autres fractions granulométriques, les particules grossières se distinguent par leur contenu en éléments d'origine microbienne, notamment endotoxines, qui sont susceptibles d'induire des réactions respiratoires et cardio-vasculaires chez les individus qui y sont exposés.

■ Résumé de l'étude

Objectifs

L'étude a pour objectifs d'étudier, chez des sujets asthmatiques, les effets des particules fines et grossières sur :

- les facteurs de coagulation et les cellules immunitaires en circulation dans le sang ;
- l'inflammation des voies respiratoires ;
- la fonction cardiaque autonome.

Matériels et méthodes

Douze adultes (3 hommes et 9 femmes, âgés de 21 à 50 ans) présentant un asthme léger à sévère (à l'exclusion de toute autre pathologie susceptible d'interférer avec le protocole de l'étude) et demeurant dans un rayon de 48,3 km (30 miles) autour d'une station de mesure des particules située à Chapel Hill en Caroline du Nord (États-Unis) ont été suivis pendant 12 semaines.

Les informations sur les antécédents médicaux et les caractéristiques socio-démographiques étaient recueillies par questionnaire à l'inclusion. Lors d'une première consultation médicale, un examen physique, un prélèvement sanguin, un électrocardiogramme (ECG) ainsi qu'une mesure de la fonction respiratoire étaient pratiqués. Ces examens, à l'exception de l'ECG, étaient répétés au cours de 8 autres consultations médicales.

(4 au cours de la première semaine de suivi, et 4 réparties au cours des 11 semaines suivantes).

La fonction pulmonaire était mesurée par spirométrie, avant prise de bronchodilatateurs. La mesure de l'inflammation des voies respiratoires se fondait sur la numération des cellules de l'inflammation (neutrophiles, éosinophiles, monocytes, macrophages) présentes dans les crachats recueillis par expectoration provoquée.

Une numération était réalisée à partir des prélèvements sanguins. Les niveaux dans le plasma d'interleukine-6 (IL-6), protéine C, prothrombine, plasminogène, facteur VII, facteur IX, inhibiteur de type 1 des activateurs du plasminogène, facteur de Willebrand et fibrinogène ont été dosés.

Après la première consultation, les sujets portaient un dispositif d'enregistrement continu de l'ECG ("holter") pendant quatre jours. Les informations recueillies par ce dispositif, soit en conditions standardisées (au cours des 10 dernières minutes d'une heure de repos allongé prenant place au cours d'une consultation médicale), soit au cours des activités usuelles des sujets ont permis la détermination de différents paramètres décrivant la variabilité du rythme cardiaque.

Huit sujets ont été soumis à des tests cutanés (Prick test) de sensibilisation à divers allergènes. Pour chaque jour du suivi, les symptômes asthmatiques, ainsi que l'utilisation de traitements médicamenteux de l'asthme (médicaments anti-inflammatoires de contrôle - corticostéroïdes inhalés et par voie orale, inhibiteurs des leucotriènes -, traitements des crises d'asthme - bêta-2 agonistes à courte durée d'action SABA, albutérol -) ont été rapportés par le patient.

Le prélèvement des particules a été réalisé sur le toit de l'US EPA à Chapel Hill. Le matériel utilisé est le Partisol Dichotomous (modèle 2025). Il permet de réaliser en parallèle sur deux filtres téflon distincts des prélèvements simultanés des particules grossières ($PM_{2,5-10}$) et des particules fines ($PM_{2,5}$). Les pesées de ces filtres ont été réalisées dans la chambre de pesée de l'US EPA.

Les liens entre les niveaux de particules de la veille et les paramètres sanitaires mesurés un jour donné ont été analysés au moyen de modèles linéaires mixtes, avec ajustement sur les conditions météorologiques.

Résultats

La moyenne des concentrations journalières sur 284 jours de prélèvement en 2003-2004 pour les particules grossières est de $5,3 \pm 2,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (niveaux journaliers variant de 0 à $14,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$), pour les $PM_{2,5}$ la moyenne est de $12,5 \pm 6,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,6$ à $37,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) et pour les PM_{10} la moyenne est de $17,5 \pm 7,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($1,4$ à $45,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Les concentrations de particules fines et de PM_{10} n'ont jamais dépassé les seuils journaliers définis aux États-Unis (respectivement $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Neuf sujets présentaient un asthme léger persistant (7 individus) ou intermittent (2 individus). Deux présentaient un asthme modéré, et un, un asthme sévère. Parmi les 8 sujets ayant réalisé le Prick test, 4 présentaient une sensibilisation à au moins l'un des allergènes testés.

Tous les sujets disposaient d'un traitement par SABA en cas de crise, et 10 d'entre eux prenaient un traitement de fond. Tous présentaient des paramètres électrocardiographiques et sanguins normaux.

Aucune association significative n'a été observée entre les niveaux de particules (fines ou grossières) et les paramètres décrivant la fonction respiratoire, l'inflammation des voies respiratoires, les symptômes d'asthme ou l'utilisation des traitements de l'asthme.

Les niveaux de particules grossières étaient significativement associés à des diminutions de la quasi-totalité des paramètres décrivant la variabilité du rythme cardiaque. En particulier, le paramètre rendant compte du contrôle parasympathique du rythme cardiaque diminuait significativement de 0,46 % pour une augmentation de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau de $PM_{2,5-10}$. Une telle cohérence des résultats n'était pas observé en lien avec les niveaux de particules fines.

Les niveaux de particules grossières étaient significativement associés avec des augmentations du nombre d'éosinophiles circulant (+0,16 % pour une augmentation de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau de $PM_{2,5-10}$), des niveaux de triglycérides sanguins (+4,8 % pour une augmentation de $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ du niveau de $PM_{2,5-10}$) et de lipoprotéines de très faible densité VLDL (+1,15 %). Les associations entre $PM_{2,5-10}$ et protéines de la coagulation étaient à la limite de la significativité. Les autres paramètres sanguins mesurés ne montraient pas d'association significative avec les niveaux de particules grossières. Les niveaux de particules fines n'étaient associés à aucun des paramètres sanguins mesurés.

Discussion et conclusions des auteurs

Cette étude montre, chez des adultes asthmatiques, des liens significatifs entre des niveaux relativement faibles de particules grossières et des diminutions de la variabilité du rythme cardiaque (qui est un facteur de risque d'événement cardiaque adverse, voir Extrapol n° 32), ainsi que des augmentations des éosinophiles en circulation et des triglycérides sanguins.

Aucune association n'a été observée entre les niveaux de particules et les paramètres décrivant l'inflammation des voies aériennes, les symptômes asthmatiques ou l'utilisation de traitements médicamenteux. Cependant, 10 des 12 sujets prenaient un traitement de fond de l'asthme, qui est susceptible de diminuer les effets des particules, notamment grossières, sur leurs voies aériennes. Des études montrent en effet que la prise de corticostéroïdes inhalés minimise les effets de l'inhalation d'endotoxines chez les asthmatiques. De plus, tous les niveaux de particules observés étaient inférieurs aux normes fixées par l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA 1997). Ainsi, la variabilité des

niveaux de particules au cours du suivi n'était peut être pas suffisante pour induire une inflammation pulmonaire aiguë chez des adultes dont l'asthme était bien contrôlé. Au contraire, une augmentation significative des éosinophiles circulant a été constaté en lien avec les niveaux de particules grossières, suggérant un effet pro-allergique des $PM_{2,5-10}$ chez ces sujets.

Les particules grossières induisaient des variations significatives des paramètres décrivant la variabilité du rythme cardiaque, indiquant une diminution de l'influence du parasympathique sur le rythme cardiaque, ainsi que du tonus vagal. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans une étude d'exposition contrôlée aux particules chez des sujets sains et asthmatiques.

Les variations significatives des niveaux des lipides sanguins, ainsi que celles à la limite de la significativité observées pour les protéines de la coagulation, sont cohérentes avec les mécanismes suspectés pour l'intervention des particules dans la progression de l'athérosclérose, ainsi qu'avec les résultats observés lors d'expositions expérimentales chez l'animal.

De façon à valider la représentativité du site de Chapel Hill, une étude a été réalisée en instrumentant les résidences des sujets soumis à l'essai. Pour les particules grossières, la corrélation des concentrations mesurées entre les différents sites étaient supérieure à 0,75. Bien que les concentrations de particules grossières soient variables dans le temps, elles sont relativement homogènes sur des distances allant jusqu'à 50 km. Le site de l'étude est donc tout à fait représentatif de la zone pour les particules grossières. Concernant les particules fines, des études précédentes ont permis de conclure à une importante homogénéité des concentrations en masse sur des distances allant jusqu'à 70 km.

Les résultats observés en lien avec les particules grossières sont cohérents avec la charge en endotoxines de ces particules. En effet, l'exposition à des endotoxines par voie intra-veineuse entraîne chez l'Homme et chez l'animal une diminution de la variabilité du rythme cardiaque, une inflammation systémique et des augmentations des triglycérides et des VLDL sanguins. L'exposition aux endotoxines par inhalation entraîne une inflammation systémique, même lorsque les doses inhalées sont trop faibles pour induire une inflammation des voies aériennes.

Cette étude de panel combine des expositions ambiantes à des niveaux faibles de particules à un suivi médical poussé des participants. Elle met notamment en évidence le rôle potentiel des particules grossières dans la survenue d'événements cardio-vasculaires, même chez des sujets asthmatiques utilisant un traitement de fond, et en dehors même de tout effet sur le système respiratoire.

Les auteurs recommandent que ces résultats soient complétés par une identification plus précise des mécanismes par lesquels les particules agissent sur l'organisme, ainsi que du rôle que jouent les endotoxines et les autres composants d'origine biologique des particules grossières dans ces effets.

■ Commentaires et conclusions des analystes

La cohérence des résultats observés en lien avec les particules grossières au sein de cette étude, ainsi qu'avec les résultats d'autres études épidémiologiques et expérimentales, apporte de la crédibilité aux conclusions portées par les auteurs, notamment pour ce qui concerne la variabilité du rythme cardiaque.

Cependant, la petite taille du panel étudié ici (12 sujets), ainsi que sa faible représentativité géographique et sans doute socio-économique (aucune information sur ce dernier point n'est disponible dans l'article original) amène à souhaiter que des études portant sur les mêmes paramètres soient réalisées dans d'autres situations et sur des populations éventuellement plus étendues.

Pour ce qui concerne les mesures des niveaux de particules, le préleveur utilisé dans cette étude (Partisol dichotomus 2025) utilise le principe d'impacteur virtuel pour séparer les particules grossières ($PM_{2,5-10}$) des particules fines ($PM_{2,5}$). En amont, le préleveur dispose d'une coupure granulométrique PM_{10} . Le débit au niveau de la tête de prélèvement PM_{10} est de 16,7 l/min (soit 1 m³/h). Pour séparer les particules grossières des fines, une partie de l'air est aspiré à un débit de 1,7 l/min à la verticale du flux initial (prélèvement des particules grossières) et une deuxième voie d'aspiration à 15 l/min permet de détourner à 90° les particules fines.

Il serait intéressant de disposer d'informations permettant de juger de la qualité des prélèvements obtenus pour ces deux types de particules. En particulier, se pose la question de la qualité de la "séparation" par les moyens décrits ci-dessus des $PM_{2,5}$ et des $PM_{2,5-10}$. En effet, la masse de particules $PM_{2,5}$ obtenue sur la voie "particules fines" correspond t-elle à la totalité des $PM_{2,5}$ présentes dans l'air initialement prélevé ? Y a-t-il au contraire dépôt sur le filtre "particules grossières" d'une partie des $PM_{2,5}$? Auquel cas, les résultats pour les particules fines seraient sous-estimés et ceux pour les particules grossières seraient majorés. Par ailleurs, le débit sur la voie "particule grossière" est de 1,7 l/min, ce qui est faible, et entraîne donc le prélèvement d'une faible masse de ces particules. Quelle est alors l'erreur sur la pesée dans ces conditions ? Des essais de reproductibilité mettant en œuvre plusieurs préleveurs Partisol Dichotomus en parallèle permettraient peut être de lever ce doute.

Concernant la variabilité des niveaux rencontrés pour les PM_{10} (dont il n'est par ailleurs pas précisé comment ils ont été obtenus) et les $PM_{2,5}$, on peut noter que l'amplitude n'est pas très importante, les niveaux allant de 1,4 µg/m³ à 45,6 µg/m³ pour les PM_{10} et 0,6 à 37,1 µg/m³. Cette variabilité réduite ne favorise pas, a priori, la mise en évidence d'excès de risque pour la santé par nature faibles.