

Marqueurs biologiques de l'inflammation et pollution particulaire : mécanismes physiopathologique des maladies induites

Inflammatory markers and particulate air pollution: characterizing the pathway to disease

Zeka A, Sullivan JR, Vokonas PS, Sparrow D et Schwartz J.

Int J Epidemiol. 2006;35:1347-54.

Analyse commentée par

Daniel Eilstein¹ et Mariam Meybeck²

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

² Observatoire régional de l'air en Midi-Pyrénées (ORAMIP), Colomiers

■ Contexte

La relation entre l'exposition à la pollution particulaire et la survenue et/ou l'aggravation des pathologies cardio-vasculaires a été mise en évidence par un nombre très important de travaux. Différentes étapes, de plus en plus proches des mécanismes intimes de la maladie, ont scandé l'appropriation de cette thématique par les chercheurs. Ainsi, on est passé d'indicateurs sanitaires généraux (mortalité et admissions hospitalières de causes cardio-vasculaires) à des indicateurs de nature physiopathologique (troubles du rythme, troubles de la coagulation, augmentation de l'épaisseur de la plaque d'athérome et de sa fragilité, vasoconstriction, spasme coronarien), puis à des mécanismes biochimiques comme l'augmentation des facteurs de coagulation dans le sang (fibrinogène). Parallèlement à cette démarche en cercles concentriques, l'exploration s'approche de la démonstration de la nature causale de la relation, si tant est que la preuve restait encore à faire. Zeka et coll s'intéressent à un mécanisme particulier : la perturbation des marqueurs de l'inflammation.

L'étude présente se situe dans le grand Boston (ce qui correspond à peu près à la notion de communautés urbaines en France) et porte sur la période s'étendant de novembre 2000 à décembre 2004. L'exposition étudiée

est de nature particulaire (liée à l'automobile et aux centrales thermiques utilisant du charbon). Cette exposition est mise en relation avec un ensemble d'indicateurs de l'inflammation et de la coagulation sanguine pouvant conduire à la survenue de pathologies cardio-vasculaires chez des sujets sains de 65 ans et plus et chez des personnes obèses.

■ Résumé de l'étude

Objectifs

Il s'agit, ici, de tester l'association entre les niveaux particulaires dans l'air extérieur et deux types d'indicateurs biologiques : les marqueurs de l'inflammation et les facteurs de la coagulation. Ces indicateurs sont considérés, par ailleurs, comme facteurs de risque cardio-vasculaire. Plus loin, cette étude tente de comparer les effets respectifs des particules dues au trafic automobile et des sulfates particulaires qui sont plutôt reliés aux centrales thermiques utilisatrices de charbon.

Matériels et méthodes

La population étudiée était composée de sujets actifs, sélectionnés au sein d'une cohorte de naissance d'hommes âgés de 21 à 80 ans, habitant dans le "Grand Boston" (la Normative Aging Study). Ces sujets, au nombre de 710, étaient *a priori* exempts de maladies chroniques. Ils faisaient partie d'une cohorte de vétérans initiée en 1963 et suivie tous les trois ans. Les sujets pris en compte ici sont ceux examinés entre le 14 novembre 2000 et le 31 décembre 2004. Les examens consistaient en un questionnaire et un entretien avec un médecin (tabagisme, consommation d'alcool, état de santé et traitements), une prise de sang et la mesure de la taille

et du poids. Les marqueurs de l'inflammation et de la coagulation dosés dans le sang étaient le nombre de globules blancs, le dosage de la protéine C Réactive (CRP) et du fibrinogène, la vitesse de sédimentation (VS). Les techniques de mesure sont précisément explicitées dans l'article.

Les polluants atmosphériques auxquels se sont intéressés les auteurs sont les particules d'origines diverses. Les indicateurs de pollution particulaire sont la mesure du nombre de particules (PN), les fumées noires (BC), les particules de diamètre aérodynamique égal ou inférieur à $2,5\text{ }\mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$) – ces trois indicateurs sont des témoins du trafic automobile – et les sulfates particulaires (SO_4^{2-}), représentatifs de l'industrie brûlant du charbon. Les mesures sont réalisées dans deux sites de Boston distants de 30 m et situés à 1 km environ du lieu d'examen des sujets. Les mesures des deux sites ont été combinées afin de ne pas avoir de pertes de données. Le compte de particules est exprimé en nombre de particules de $0,007$ à $3\text{ }\mu\text{m}$ par cm^3 (compteur de particules à condensation type TSI), les fumées noires, dont la concentration est exprimée en ng/m^3 ont été mesurées par aethalomètre (Magee Scientific) (AE-16) toutes les 5 minutes, puis moyennées sur des périodes de 30 mn. Les $\text{PM}_{2,5}$ ont été mesurées par TEOM. Là aussi, les mesures ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) sont moyennées toutes les 30 mn (avec un facteur de correction appliqué pour limiter la perte des fractions semi-volatiles). Les sulfates particulaires ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ont été mesurés par un système HEADS. À partir de ces mesures, ont été calculées, pour chacun des polluants, les moyennes glissantes des 48 heures, de la semaine et de 4 semaines avant l'examen des sujets. Les valeurs manquantes ont été remplacées à l'aide de régressions non linéaires sur les paramètres météo.

Les mesures log-transformées des marqueurs de l'inflammation ont été mises en relation avec les niveaux des polluants affectés de différents délais sur la base de régressions linéaires. Des facteurs de confusion ont été pris en compte comme l'âge, le body mass index (BMI) ou, en français, indice de masse corporelle, la saison, la température, l'humidité relative, la pression atmosphérique. Ces facteurs ont été aussi inclus dans le modèle sous forme non linéaire en utilisant des modèles non paramétriques. D'autres facteurs de confusion ont été testés comme les traitements antihypertenseurs ou à visée cardiaque, la présence d'une hypertension artérielle (HTA), le tabagisme, la consommation d'alcool, la glycémie à jeun. L'effet modificateur de ces facteurs sur la relation polluants – marqueurs de l'inflammation a aussi été étudié : ainsi, l'âge (≥ 78 ans ou < 78 ans), l'obésité ($\text{IMC} \geq 30$ ou < 30), la prise de médicaments antihypertenseurs ou à visée cardiaque, l'utilisation ou non de statines (médicaments anticholestérolémiques) et certains caractères génétiques comme l'absence de synthèse de la glutathione-S-transférase M1 (GSTM1-null), enzyme souvent mise en relation avec la présence de cancers et autres pathologies.

Résultats

La moyenne d'âge des sujets de l'étude était 73 ans. Un quart d'entre eux présentaient un IMC supérieur ou égal à 30 (limite inférieure de l'obésité). Plus de 50 % prenaient des antihypertenseurs, 36 % prenaient des statines. L'enzyme GSTM1 était présente chez 41 % des sujets. Les fumeurs étaient en faible proportion, mais environ deux tiers des sujets avaient fumé par le passé. Il n'y avait pas de corrélation importante entre les différents polluants.

Les relations statistiquement significatives étaient les suivantes (les relations quantitatives figurent dans les tableaux de l'article) : les PN des 48 heures et de la semaine précédentes étaient associées à l'augmentation du fibrinogène, les PN des 4 semaines précédente étaient associées à la CRP, les BC étaient associées au fibrinogène et à la VS, les $\text{PM}_{2,5}$ des 4 semaines précédentes étaient associées à la VS. Par contre, les relations avec les sulfates particulaires sont suggérées mais non significatives (voir, plus loin, le paragraphe "Discussion et conclusions des auteurs").

L'utilisation de modèles non paramétriques contenant des fonctions spline de l'âge, du BMI et de la saison, l'introduction de variables météorologiques ou la présence d'autres polluants n'ont pas modifié la relation étudiée. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de confusion lié à la consommation de médicaments antihypertenseurs ou à visée cardiaque, de tabac, d'alcool, la présence ou non d'une hypertension artérielle (HTA), ou la glycémie. Cependant, lorsqu'on introduisait le BMI de façon dichotomique (≥ 30 ou < 30), l'obésité multipliait la relation polluant-fibrinogène par 2 et la relation BC-CRP par 4. Les BC voient aussi leur relation avec la VS augmenter chez les non consommateurs de statines par rapport aux sujets traités par ces médicaments. Un ensemble d'autres relations positives ont été trouvées (voir l'article), mais ne sont pas significatives au sens statistique.

Discussion et conclusions des auteurs

Au rang des associations suggérées mais non significatives statistiquement figure la relation entre les sulfates particulaires et le fibrinogène ainsi que la CRP. Les auteurs relient ces résultats avec la mise en évidence récente du lien entre les sulfates et la vasodilatation dépendante du flux sanguin, lien expliquant à son tour la relation de ces polluants avec la mortalité cardio-vasculaire.

L'indicateur PN inclue les particules très fines et représente ainsi la pollution atmosphérique apparaissant rapidement après émission par le trafic (et donc proche de celui-ci). À l'opposé, les BC représentent à la fois la pollution proche et la pollution distante. Cela pourrait expliquer, selon les auteurs, que l'on trouve des relations à plus court terme avec l'indicateur PN mais ils n'écartent pas le fait que ces relations puissent être dues au hasard.

Les auteurs réservent un paragraphe à la revue d'un ensemble de travaux internationaux mettant en relation les polluants particulaires, les marqueurs de l'inflammation et de la coagulation et les pathologies cardio-vasculaires, sans omettre l'existence de délais séparant l'exposition de l'effet ainsi que l'effet de l'âge et de l'obésité sur les relations analysées. Cette critique n'est pas le lieu adéquat pour citer ces travaux, mais il est intéressant de constater que, lorsqu'ils sont mis en perspective avec les résultats trouvés dans cette étude, ils suggèrent que des accidents cardio-vasculaires pourraient déjà survenir en présence de niveaux faibles d'inflammation. L'obésité, elle, serait pourvoyeuse d'un état pré-inflammatoire (divers mécanismes sont évoqués) et, ainsi, favoriserait l'effet adverse des particules.

Il semble aussi, d'après les résultats obtenus dans ce travail, que l'effet des BC sur les marqueurs de l'inflammation serait plus important chez les sujets manquant de GSTM1 (GSTM1-null) et ceux qui ne consomment pas de statines. Les effets anti-oxydants de ces deux types de facteurs (GSTM1 et statines), montrés par ailleurs, et le fait que les réactions oxydatives présentent un risque pour le système cardio-vasculaire (entre autres) serait une confirmation de l'effet plus marqué des particules chez les sujets GSTM1-null et ceux qui ne consomment pas de statines.

Les auteurs terminent en critiquant le fait que la mesure de l'exposition ne soit pas individuelle mais pensent – cela est classique – que l'effet des particules serait sous-estimé ici, ce qui laisse une marge de sécurité quant aux conclusions tirées de cette étude.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Cet article présente un intérêt certain pour le milieu des chercheurs s'intéressant aux relations entre l'exposition aux particules et les pathologies cardio-vasculaires. En effet, il va plus profondément au cœur des phénomènes physiopathologiques et ses résultats éclairent une des étapes du (des) mécanisme(s) menant à la maladie. Mais, parallèlement, il apporte une preuve de plus à la nature causale de la relation existant entre les polluants particulaires et les maladies cardio-vasculaires. Cela permet d'argumenter la conviction que nous avons déjà et, par là même, de recourir aux calculs de fraction de risque attribuable à la pollution (dans le cas de l'exposition à court terme) plus sereinement.

Un autre intérêt de cet article, documentaire celui-là, est l'excellente revue de la littérature concernant les effets physiopathologiques des particules qui dessinent petit à petit l'architecture des mécanismes qui mènent de l'exposition à la maladie.

Cela dit, le lecteur aurait apprécié la présence d'une discussion plus approfondie quant à l'estimation de

l'exposition des sujets de l'étude (les mesures ne sont pas réalisées sur les personnes, ni à leur domicile, mais sur un site de référence).

Les interrogations qui subsistent et qui font que l'on peut rester quelque peu "sur sa faim" sont les suivantes :

1) La question de la validité de la mesure de l'exposition avec deux capteurs seulement, (sont-ils représentatifs de l'ensemble de la zone du "Grand Boston" ?), capteurs, d'ailleurs, dont on ne fait pas la moyenne des mesures mais dont on "raboute" les séries de données. On suppose que le site appartient à la catégorie "site urbain de fond", puisque situé sur le toit d'un bâtiment, dans un campus et sur une bibliothèque. L'origine des particules étant intrinsèquement très diverse (trafic, certes, mais aussi chauffages urbains, pollens, vents de sable, embruns océaniques), l'affirmation que les paramètres particuliers choisis (comptages, fumées noires et $PM_{2.5}$) soient représentatifs du trafic automobile uniquement est un peu restrictif. Seule une spéciation des particules permettrait d'affirmer leur origine, ou bien le fait de réaliser la mesure sur un site de proximité de trafic automobile (faible distance à la chaussée, débit de véhicules connu, etc.).

2) Il n'est rien dit non plus du temps que les gens ont passé à Boston au cours de la période dite d'exposition (il aurait fallu savoir où ils étaient durant les 48 heures ou les semaines précédant les mesures biologiques). L'intérêt de l'étude d'une cohorte est de fournir un nombre important de mesures environnementales et sanitaires. Or, l'estimation de l'exposition des personnes implique de connaître leur budget espace-temps et les types de pollutions respirées dans chaque lieu de vie tout au long de la période d'exposition, ce qui n'est pas précisé dans l'étude.

En ce qui concerne le versant sanitaire, nous manquons d'informations concernant la variabilité naturelle des mesures des différents marqueurs dans le sang ; cela aurait permis de mettre en perspectives les variations que l'on trouve reliées aux polluants particulaires avec cette variabilité de base, en particulier dans les cas où les résultats ne sont pas statistiquement significatifs et où les auteurs en tirent pourtant des conclusions. Une information qui aurait pu contribuer à l'approche causale est celle de l'étude des covariations éventuelles des mesures sanguines chez des gens vus les mêmes jours (puisque'ils sont exposés aux mêmes variations de concentrations atmosphériques de particules).

Le chapitre "Méthodes" manque peut-être un peu de clarté quant aux analyses statistiques (description des modèles, nature des fonctions splines, etc.) mais la raison en était peut-être la nécessité de respecter une longueur de texte imposée.

On peut regretter, enfin, que seuls les hommes aient été étudiés. Les femmes présentent une susceptibilité différente aux facteurs de risque cardio-vasculaires et une étude portant sur les deux sexes aurait permis de rendre l'appréhension du problème plus complète.