

Comment un polluant inhalé peut-il agir sur le système cardio-vasculaire... et quel peut être l'apport de l'épidémiologie pour répondre à cette question ?

Par Agnès Lefranc

Département santé environnement
Institut de veille sanitaire
Saint-Maurice

La mise en évidence à partir du début des années 90 d'effets de la pollution atmosphérique sur la santé pour les niveaux rencontrés usuellement dans les agglomérations des pays industrialisés a constitué un résultat majeur en santé environnementale. Les premiers résultats obtenus montraient notamment des liens entre niveaux de pollution atmosphérique et mortalité, avec déjà une attention particulière portée sur la mortalité pour causes cardio-vasculaires.

Les liens entre pollution atmosphérique et événements cliniques cardio-vasculaires mis en évidence par l'épidémiologie

Tout comme pour les autres types d'effets de la pollution atmosphérique, pour ce qui concerne les effets cardio-vasculaires, une distinction est usuellement faite entre effets à court terme et effets à long terme. Le "court terme" recouvre les effets aigus survenant dans les quelques jours suivant l'exposition, tandis que le "long terme" désigne la participation de l'exposition à la pollution atmosphérique au développement de processus pathogènes au long cours qui peuvent conduire au final à un événement morbide ou même au décès.

De nombreuses études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence des liens à court terme entre exposition à la pollution atmosphérique et mortalité pour causes cardio-vasculaires. Les études multicentriques

menées en Amérique du nord [1], en Europe [2;3] et en France [4] ont mis en évidence des liens entre les augmentations des niveaux de différents indicateurs de pollution atmosphérique - polluants gazeux (ozone, dioxyde d'azote, dioxyde de soufre), mais surtout pollution atmosphérique particulaire - et des augmentations faibles, mais significatives, du risque relatif de décès pour causes cardio-vasculaires. De façon cohérente, des relations significatives sont également observées avec les admissions à l'hôpital pour causes cardio-vasculaires. Ainsi, par exemple, en France, l'étude multicentrique regroupant huit agglomérations françaises coordonnée par l'Institut de veille sanitaire dans le cadre du Programme de surveillance air et santé a mis en évidence des augmentations significatives des risques relatifs d'admission à l'hôpital pour causes cardio-vasculaires, pour maladies cardiaques et pour cardiopathies ischémiques dans les deux jours faisant suite à une augmentation des niveaux de pollution atmosphérique particulaire [5]. Enfin, plus récemment, l'utilisation de données enregistrées par des défibrillateurs implantés (pace-makers) a permis la mise en évidence de liens entre l'occurrence temporelle des déclenchements de ces appareils et les niveaux de pollution, indiquant une augmentation du risque de fibrillation et d'arythmie à la suite d'une exposition à la pollution atmosphérique chez les patients concernés [6;7].

Pour ce qui concerne les liens à long terme entre pollution atmosphérique et maladies cardio-vasculaires, les études

de cohorte ont permis de mettre en évidence des risques augmentés de décès pour causes cardio-vasculaires suite à une exposition chronique à la pollution atmosphérique [8]. De façon cohérente, d'autres travaux ont également montré des liens entre cette exposition et l'incidence des maladies cardio-vasculaires (cardiopathies ischémiques notamment) [9;10]¹. Plus récemment, les effets de cette exposition sur les mécanismes infra-cliniques conduisant au développement des maladies cardio-vasculaires ont pu être étudiés en considérant l'évolution de l'épaisseur intima-média (un indicateur de la progression de l'athérosclérose) chez des patients régulièrement suivis. Les résultats obtenus vont dans le sens d'une contribution de la pollution atmosphérique particulière à la progression de l'athérosclérose [11].

Les mécanismes probables d'action des polluants atmosphériques sur le système cardio-vasculaire...

Ces résultats, tant pour ce qui concerne le court terme que le long terme soulèvent, dès lors que l'on s'interroge sur la causalité des relations observées, la question des mécanismes d'action des polluants sur le système cardio-vasculaire. Les mécanismes biologiques proposés dans la littérature à l'heure actuelle peuvent être regroupés en deux catégories. Dans l'une, les principaux mécanismes mis en jeu sont ceux du stress oxydatif et de l'inflammation. Dans l'autre, c'est le contrôle nerveux autonome du cœur qui serait affecté. Ces deux types de mécanismes ne sont bien sûr pas exclusifs.

La présentation des hypothèses les plus probables en l'état actuel des connaissances a déjà fait l'objet de nombreuses revues publiées dans la littérature scientifique anglophone [12;13;14;15] et francophone [16]. Brièvement, les polluants atmosphériques, particuliers notamment, entraîneraient lors de leur inhalation des réactions d'inflammation au niveau des poumons et provoqueraient localement un stress oxydatif (production excessive de radicaux libres). Les médiateurs de l'inflammation produits localement seraient ensuite à même de déclencher une réponse inflammatoire systémique, avec notamment des altérations du système vasculaire, des modifications de la viscosité du sang et des processus de coagulation. Il a par ailleurs été montré que ces modifications sont liées à un risque plus élevé de déstabilisation des plaques d'athérome et de thrombose, pouvant conduire à des maladies cardio-vasculaires (infarctus du myocarde, ischémie). En parallèle, l'interaction entre les polluants inhalés et des récepteurs situés au niveau des poumons pourrait induire des modifications du système nerveux autonome qui, en outre, pourrait être affecté par le développement de la réaction inflammatoire systémique

mentionnée précédemment. Cette perturbation du système nerveux autonome entraînerait des troubles du rythme cardiaque, avec notamment une diminution de sa variabilité. Là encore, il a été montré qu'une telle diminution était liée à un risque accru de troubles ou maladies cardio-vasculaires (arythmie, arrêt cardiaque...).

...et la contribution des études épidémiologiques à leur compréhension

Ce numéro d'Extrapol (Epidémiologie et pollution atmosphérique) se limite aux études épidémiologiques s'intéressant aux mécanismes d'action des polluants atmosphériques sur le système cardio-vasculaire.

La contribution de l'épidémiologie à la compréhension des mécanismes physiopathologiques nécessite de faire appel à des "marqueurs d'effets" correspondant à des manifestations infra cliniques. Le choix du marqueur découle du mécanisme d'action putatif que l'on veut soumettre à l'épreuve de l'épidémiologie. Si l'existence d'un mécanisme implique une variation d'un paramètre biologique, alors ce paramètre pourra être mesuré chez les participants à l'étude et ses variations étudiées en relation avec celles de leur exposition à la pollution atmosphérique.

Le présent numéro d'Extrapol présente une sélection d'études épidémiologiques récentes réalisées selon ce principe. Ainsi, dans l'étude menée à Erfurt, les dosages sanguins ont concerné une batterie de marqueurs de l'inflammation et de la coagulation, tandis qu'en parallèle étaient recueillies des données sur le rythme cardiaque et sa variabilité. Elle a été réalisée dans l'un des centres de l'étude multicentrique ULTRA, au sein de laquelle une série de paramètres plus restreints, portant principalement sur le rythme cardiaque et la pression artérielle, ont été recueillis auprès de patients demeurant dans trois villes européennes. L'étude réalisée en Lombardie (Italie) par Baccarelli *et al.* portait plus spécifiquement sur les marqueurs de la coagulation.

Les études menées aux Etats-Unis dans le cadre des cohortes ARIC (Liao *et al.*), MESA (Diez-Roux *et al.*), et Normative Aging Study (Zeka *et al.*) se fondent également sur la mesure de marqueurs de l'inflammation et de la coagulation. C'est également dans le cadre de la Normative Aging Study que Park *et al.* ont pu tester l'hypothèse d'une modification de l'effet de la pollution atmosphérique particulière sur la variabilité du rythme cardiaque en fonction du génotype des sujets. Outre sa contribution à la compréhension des mécanismes physiopathologiques d'action des polluants, cette étude représente un exemple particulièrement intéressant d'intégration de la problématique des interactions entre

¹ Pour ces études concernant les effets cardio-vasculaires à long terme de la pollution atmosphérique, se reporter également aux analyses publiées dans les numéros 29 et 30 d'Extrapol.

gènes et environnement dans le cadre d'une étude épidémiologique. Enfin, c'est à Boston qu'ont été conduites deux des études analysées dans ce numéro, l'une portant sur la dépression du segment ST (Gold *et al.*), qui est un des paramètres électrocardiographiques révélateurs d'une ischémie cardiaque, et l'autre portant sur la pression artérielle dans un sous groupe de patients "à risques", car présentant des antécédents de maladie cardiaque (Zanobetti *et al.*).

Pour ce qui concerne les indicateurs de pollution étudiés, la plupart des polluants "usuels" sont retrouvés dans les différentes études. Cependant, toutes ont en commun une attention particulière portée à la pollution atmosphérique particulaire. En effet, d'une part, c'est ce type de polluants pour lequel le plus d'éléments en faveur d'une relation causale avec l'état de santé cardio-vasculaire ont été accumulés. D'autre part, certaines des études analysées ici ont pu bénéficier de la mise en place de mesures des particules ultrafines (études d'Erfurt, études ULTRA et étude de Zeka *et al.*), pour lesquelles une toxicité cardio-vasculaire plus élevée était suspectée.

Les résultats obtenus dans ces études peuvent apparaître à première vue comme assez variables, mais il convient de garder présents à l'esprit lors de leur interprétation les points suivants : les marqueurs utilisés dans ces études présentent une très grande variabilité interindividuelle et intra individuelle en fonction des circonstances. Ils sont la résultante de l'action de multiples voies de contrôle physiologiques, interagissant entre elles, notamment par des mécanismes de rétrocontrôle. Les caractéristiques de l'individu (préexistence d'une pathologie, génotype...), ou des co-expositions (à des facteurs environnementaux ou autres) peuvent ainsi modifier le lien entre la pollution atmosphérique et ces marqueurs. La lecture des analyses de ce numéro d'Extrapol illustre le soin pris par les auteurs des articles originaux de s'assurer, dans la mesure du possible, du contrôle de ces facteurs lorsqu'ils étaient identifiés, tant lors de la sélection des sujets inclus dans les études (cf. les nombreux critères d'inclusion et d'exclusion), que dans le protocole de l'étude proprement dite, ou lors des analyses (par ajustement sur différents cofacteurs). Il n'en demeure pas moins que d'autres facteurs non encore identifiés (et donc non contrôlés ici) peuvent être responsables d'une certaine variabilité dans les résultats observés.

Par ailleurs, la nature même des marqueurs d'effet analysés dans ces études limite fréquemment la taille de l'échantillon au sein duquel ils ont pu être recueillis. Cela entraîne des limitations quant à la puissance statistique des analyses mises en œuvre, et donc leur incapacité à mettre en évidence les liens existants. De plus, comme fréquemment dans le cadre des études épidémiologiques portant sur les effets sanitaires de la pollution atmosphérique, la question de la mesure des expositions se pose. Toutes les études analysées ici se fondent sur

les niveaux mesurés dans l'air ambiant, à proximité plus ou moins immédiate des lieux de résidence des sujets, pour évaluer leur exposition individuelle. Il est certain que l'exposition individuelle ne peut être uniquement évaluée par les concentrations mesurées dans l'air ambiant. Compte tenu de la difficulté de réalisation de mesures réelles des expositions individuelles (notamment dans le cas de la pollution particulaire qui nécessite le port de capteurs actifs par les sujets), cette méthode semble un bon compromis, *a priori* peu susceptible d'introduire un réel biais dans les résultats des études. Cependant, cette perte de précision dans la mesure des expositions contribue sans doute à une diminution de la puissance statistique des études analysées.

Plus généralement, dans ce type d'étude, ni un résultat positif (existence d'un lien significatif entre l'exposition et le marqueur), ni un résultat négatif (absence de relations significatives) ne permet de valider ou d'infirmer formellement l'existence du mécanisme d'action considéré. En effet, le (ou les) marqueur(s) mesuré(s) ne sont généralement représentatifs que d'une ou de quelques étapes présentes dans la chaîne d'activations et de régulations susceptible de mener de l'exposition à l'effet. Enfin, ils ne sont habituellement pas spécifiques de cette chaîne.

Cependant, si les résultats d'une étude épidémiologique seule ne permettent pas de conclure formellement, la multiplication des études réalisées dans des conditions différentes, la comparaison de leurs résultats et leur confrontation avec les éléments fournis par les études toxicologiques et expérimentales a permis au cours des dernières années de largement progresser dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine des effets cardio-vasculaires de la pollution atmosphérique. L'épidémiologie apparaît donc, malgré ses limites, comme un outil indispensable dans ce domaine, permettant de tester en conditions réelles les hypothèses construites notamment au moyen d'études expérimentales.

La compréhension des mécanismes physiopathologiques d'action des polluants atmosphériques sur la santé cardio-vasculaire représente un domaine de recherche en plein développement, comme le prouve la multitude d'articles publiés sur le sujet récemment (les 12 articles publiés au cours des 4 dernières années et analysés dans ce numéro d'Extrapol représentent une sélection parmi ceux-ci). Au-delà de la compréhension fine des mécanismes, qui peut sembler relever de la recherche fondamentale, les travaux dans ce domaine, outre qu'ils apportent des éléments de preuve en faveur de la causalité de la relation entre exposition à la pollution atmosphérique et effets sur le système cardio-vasculaire, sont à terme susceptibles de permettre une meilleure identification des personnes les plus à risque, et ainsi de favoriser la prévention.

Références

- [1] Dominici F, McDermott A, Daniels M, Zeger SL, Samet JM. Revised analyses of the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study: mortality among residents of 90 cities. *J Toxicol Environ Health A*. 2005;68(13-14):1071-92.
- [2] Samoli E, Aga E, Touloumi G, Nisiotis K, Forsberg B, Lefranc A, Pekkanen J, Wojtyniak B, Schindler C, Niciu E, Brunstein R, Dodic Fikfak M, Schwartz J, Katsouyanni K. Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA project. *Eur Respir J*. 2006 ;27(6):1129-38.
- [3] Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Peacock J, Anderson RH, Le Tertre A, Bobros J, Celko M, Goren A, Forsberg B, Michelozzi P, Rabczenko D, Hoyos SP, Wichmann HE, Katsouyanni K. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect*. 2003;111(9):1188-93.
- [4] Le Tertre A, Quenel P, Eilstein D, Medina S, Prouvost H, Pascal L, Boumghar A, Saviuc P, Zeghnoun A, Filleul L, Declercq C, Cassadou S, Le Goaster C. Short-term effects of air pollution on mortality in nine French cities: a quantitative summary. *Arch Environ Health*. 2002;57(4):311-9.
- [5] Larrieu S, Jusot J-F, Blanchard M, Prouvost H, Declercq C, Fabre P, Pascal L, Le Tertre A, Wagner V, Rivière S, Chardon B, Borrelli D, Cassadou S, Eilstein D, Lefranc A. Short term effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular diseases in eight French cities: The PSAS program. *Sci Total Environ*. 2007. Sous Presse.
- [6] Rich DQ, Mittleman MA, Link MS, Schwartz J, Luttmann-Gibson H, Catalano PJ, Speizer FE, Gold DR, Dockery DW. Increased risk of paroxysmal atrial fibrillation episodes associated with acute increases in ambient air pollution. *Environ Health Perspect*. 2006;114(1):120-3.
- [7] Dockery DW, Luttmann-Gibson H, Rich DQ, Link MS, Mittleman MA, Gold DR, Koutrakis P, Schwartz JD, Verrier RL. Association of air pollution with increased incidence of ventricular tachyarrhythmias recorded by implanted cardioverter defibrillators. *Environ Health Perspect*. 2005;113(6):670-4.
- [8] Pope CA, III, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, et al. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*. 2004;109(1):71-7.
- [9] Chen LH, Knutsen SF, Shavlik D, Beeson WL, Petersen F, Ghamsary M, et al. The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: Are females at greater risk? *Environ Health Perspect*. 2005;113(12):1723-9.
- [10] Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Incidence of Cardiovascular Events in Women. *N Engl J Med*. 2007;356(5):447-58.
- [11] Kunzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect*. 2005;113(2):201-6.
- [12] Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC, Tager I. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for the healthcare professionals from the expert panel on populations and prevention science of the American heart association. *Circulation*. 2004.109:2655-2671.
- [13] Routledge HC, Ayres JG. Air pollution and the heart. *Occupational medicine*. 2005;55:439-447.
- [14] Kunzli N, Tager I. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Med Wkly*. 2005;135:697-702.
- [15] Dockery DW, Stone PH. Cardiovascular risks from fine particulate air pollution. *N Engl J Med*. 2007;356:511-513.
- [16] Zeller M, Giroud M, Royer C, Benatru I, Besancenot J-P, Rochette L, Cottin Y. Pollution de l'air et pathologie athérothrombotique cardiaque et cérébrale. Bases physiologiques et groupes à risque. *Presse Med*. 2006;35:1691-1696.