

Pollution atmosphérique particulaire, repolarisation ventriculaire, inflammation et coagulation : l'étude d'Erfurt (Allemagne)

Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients

Henneberger A, Zareba W, Ibal-Mulli A, Ruckerl R, Cyrys J, Couderc JP et al.

Environ Health Perspect. 2005;113(4):440-446.

Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease

Ruckerl R, Ibal-Mulli A, Koenig W, Schneider A, Woelke G, Cyrys J et al.

Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(4):432-441.

Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease - results from a prospective panel study

Ruckerl R, Phipps RP, Schneider A, Frampton M, Cyrys J, Oberdorster G et al.

Part Fibre Toxicol. 2007;4:1.

Analyse commentée par

Pierre Pernot¹ et Agnès Lefranc²

¹ Airparif, Paris

² Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

l'exacerbation des pathologies cardio-vasculaires. Ainsi, au moyen d'un suivi individuel pendant six mois d'une cinquantaine de patients atteints de maladies cardio-vasculaires localisés à Erfurt (Allemagne), les trois articles analysés étudient les liens entre niveaux de pollution atmosphérique particulaire et certains paramètres physiologiques.

■ Contexte

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence des liens à court terme entre les niveaux de pollution atmosphérique particulaire et la mortalité ou les hospitalisations pour causes respiratoires et cardio-vasculaires.

Les travaux analysés ici s'inscrivent dans un ensemble d'études récentes qui visent à démêler les mécanismes par lesquels les particules inhalées concourent à

■ Résumé de l'étude

Objectifs

Les trois articles analysés ici visent à éprouver différentes hypothèses concernant les mécanismes d'action de la pollution atmosphérique particulaire sur le système cardio-vasculaire :

- une action perturbatrice de la pollution atmosphérique sur la repolarisation des ventricules. En effet, d'une part, les anomalies de la repolarisation (ou relaxation)

des ventricules jouent un rôle dans la genèse des troubles du rythme cardiaque (ou arythmies). D'autre part, des études ont montré des liens entre l'exposition à la pollution atmosphérique particulaire et le rythme cardiaque et sa régulation. Enfin, les arythmies interviendront pour plus de la moitié des décès pour infarctus du myocarde, cardiomyopathies, et ischémies ;

- une action pro inflammatoire de la pollution atmosphérique particulaire. En effet, l'inflammation pulmonaire et systémique agit à son tour sur les maladies coronariennes par son effet pro athérogène ;
- une action pro thrombogène des particules.

Matériels et méthodes

Population étudiée

Les trois analyses se fondent sur le suivi prospectif du 16 octobre 2000 au 21 avril 2001 d'un panel de volontaires localisés à Erfurt, en Allemagne.

Les sujets inclus sont des hommes, recrutés parmi les patients d'un cardiologue de la ville, âgés d'au moins 50 ans, et pour lesquels un diagnostic médical de maladie coronarienne (antécédents d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde) a été posé. Les fumeurs, les porteurs de stimulateur cardiaque (pacemaker), les personnes atteintes de diabète de type I ou souffrant d'un bloc de branche (trouble de la conduction cardiaque), les personnes ayant subi un infarctus, un pontage coronarien ou une angioplastie coronaire dans les trois mois ayant précédé le recrutement, ainsi que les personnes prenant un traitement anticoagulant ont été exclus.

56 volontaires ont ainsi été inclus dans l'étude, et il leur a été proposé 12 examens médicaux (un toutes les deux semaines) au cours du suivi. Pour chaque volontaire, les examens médicaux ont eu lieu le même jour de la semaine et à la même heure, afin de minimiser l'effet des variations circadiennes et hebdomadaires sur les paramètres recueillis.

Recueil des paramètres décrivant la repolarisation ventriculaire

Les caractéristiques de la repolarisation ventriculaire ont été évaluées par électrocardiographie lors de chaque examen clinique.

L'intervalle QT (correspondant au temps de systole ventriculaire, qui va du début de l'excitation des ventricules à la fin de leur relaxation) a été mesuré, puis ajusté sur la fréquence cardiaque (QTc).

L'amplitude de l'onde T (ou onde de repolarisation ventriculaire, qui correspond au courant de repolarisation des ventricules) a été mesurée pour chaque cycle cardiaque, puis moyennée sur 5 minutes.

La complexité de l'onde T a été caractérisée au moyen d'une analyse en composantes principales des ondes T

enregistrées sur chacune des voies de l'électrocardiogramme. Le rapport entre la deuxième et la première composante de cette analyse en composantes principales (en pourcentage) caractérise la complexité et l'hétérogénéité de la repolarisation. Cet indice de complexité a été calculé pour chaque cycle cardiaque, puis moyenné sur 5 minutes. Son écart-type sur la même période permet de rendre compte de la variabilité de la complexité de l'onde T.

Recueil des paramètres concernant l'inflammation, les facteurs d'adhésion cellulaire et la coagulation

Des marqueurs sanguins précoces de l'inflammation ont été mesurés dans les prélèvements effectués lors de chaque examen. Ainsi, la protéine C réactive (CRP) et l'amyloïde A (SAA) contenu dans le sérum ont été dosés.

Des facteurs d'adhésion cellulaire (E-sélectine, facteur de Willebrand – vWf, molécule d'adhésion intercellulaire 1 – ICAM-1) ont également été mesurés.

Des facteurs de coagulation ont été dosés dans les prélèvements sanguins effectués lors de chaque examen (fibrinogène, facteur VII – FVII, fragments 1+2 de la prothrombine, D-dimère). La glycoprotéine CD40L soluble a également été dosée dans le plasma (sCD40L). Cette glycoprotéine est libérée par les plaquettes lorsqu'elles sont activées (c'est-à-dire lorsqu'elles participent à un processus de coagulation). La CD40L a une action pro inflammatoire, pro thrombogénique et pro athérogénique.

Un hémogramme (comptage des différents éléments figurés présents dans le sang, y compris les plaquettes) a également été réalisé.

Évaluation des expositions à la pollution atmosphérique

Les concentrations en polluants atmosphériques ont été suivies en continu en période hivernale du 15 octobre 2000 au 27 avril 2001, sur un site représentatif des niveaux de fond urbain. Le site de mesure est implanté à un kilomètre au sud de la ville de Erfurt.

Les paramètres mesurés sont les concentrations en particules, les composés gazeux et les conditions météorologiques (pression, température et humidité relative).

Pour les composés gazeux, le dioxyde de soufre (SO₂), le monoxyde et le dioxyde d'azote (NO et NO₂) et le monoxyde de carbone sont suivis.

La mesure des particules concerne les particules ultra fines de 0,01 à 1 µm de diamètre en nombre (UFP), les particules fines comprises entre 0,1 et 1 µm en nombre (AP), les concentrations massiques en particules inférieures à 2,5 µm (PM_{2,5}) et les concentrations massiques en particules inférieures à 10 µm (PM₁₀). Toujours pour la pollution particulaire, les concentrations massiques en carbone élémentaire (EC) et organique (OC) ont aussi été mesurées.

Analyses statistiques

Les données ont été analysées au moyen de modèles additifs généralisés (GAM) incluant une variable indicatrice pour chaque sujet. Les facteurs de confusion usuels ont été pris en compte sous forme de fonctions de lissage non paramétriques : tendance temporelle à long terme, température, humidité, pression atmosphérique, avec pour chacun un délai pouvant varier de 0 à 3 jours entre l'exposition et l'effet. Pour chacune des variables étudiées, le choix du modèle (choix des variables conservées dans le modèle final et de leur décalage temporel) a été effectué en se fondant sur le critère d'Akaiké. Pour les analyses concernant les marqueurs d'inflammation, d'adhésion cellulaire et les paramètres de la coagulation, les fonctions de lissage non paramétriques ont en outre été remplacées pour l'analyse finale par des polynômes de degré 2 ou 3 ou par des natural splines.

Chaque indicateur de pollution était introduit seul (modèles mono polluant) dans le modèle sous forme de valeur moyenne au cours :

- des 24 heures ou des 5 jours ayant précédé l'examen pour l'ensemble des paramètres étudiés ;
- des 6 heures, de la 6^e à la 11^e heure, de la 12^e à la 17^e heure, ou de la 18^e à la 23^e heure ayant précédés l'examen pour les paramètres caractérisant la repolarisation et pour certains paramètres de la coagulation ;
- de la 24^e à la 47^e heure ou de la 48^e à la 71^e heure ayant précédé l'examen pour les marqueurs précoces d'inflammation, les facteurs d'adhésion cellulaire et les paramètres de la coagulation ;
- de la 72^e à la 95^e heure ayant précédé l'examen pour certains paramètres de la coagulation.

Les effets associés à chacun des polluants sont présentés pour une augmentation du niveau de polluant du 1^{er} ou 3^e quartile de sa distribution et sous la forme :

- d'une augmentation de la moyenne (ou de la moyenne géométrique) de la concentration des marqueurs d'adhésion cellulaire, de CD40Ls, du nombre de cellules sanguines et des paramètres rendant compte de la repolarisation ventriculaire ;
- d'un odd-ratio du risque d'augmentation des concentrations au-delà du 90^e percentile de leurs distribution pour les marqueurs d'inflammation (CRP, SAA), la molécule d'adhésion ICAM-1 et les fragments 1+2 de la prothrombine.

Résultats

Niveaux de polluants atmosphériques

Les niveaux de polluants atmosphériques mesurés sont décrits à travers les paramètres statistiques suivants : moyenne, minimum, médiane, maximum et quartiles. L'ensemble des publications utilise les données en particules ultra fines (UFP), les particules comprises entre

0,1 et 1 µm (AP), les particules inférieures à 2,5 µm et les paramètres météorologiques. Les PM₁₀, les fractions de carbone élémentaires et organiques, le NO, le NO₂, le CO sont employés dans deux articles. Enfin, les niveaux en SO₂ sont traités uniquement dans une seule publication.

Les corrélations les plus importantes sont observées entre PM₁₀, PM_{2,5} et AP ($r = 0,90-0,91$). Quant aux particules ultra fines, elles sont plus corrélées avec les composés gazeux ($r = 0,75$ pour NO₂, $r = 0,83$ pour NO et $r = 0,82$ pour CO).

Repolarisation ventriculaire

625 électrocardiogrammes (93 %) étaient exploitables. La longueur de l'intervalle QT ajustée sur le rythme cardiaque (QTc) n'était significativement corrélée à aucun des autres paramètres étudiés. La complexité de l'onde T et sa variabilité étaient corrélées ($r = 0,58$). L'amplitude de l'onde T était corrélée négativement avec sa complexité de l'onde T ($r = -0,42$) et sa variabilité ($r = -0,49$).

Quel que soit l'indicateur de pollution particulaire pris en compte, le QTc augmentait en lien avec les niveaux au cours des 24 h ayant précédé l'examen. Cependant, ces augmentations n'étaient significatives qu'en lien avec les niveaux de carbone organique et d'AP, et uniquement pour certaines des fenêtres d'exposition étudiées.

L'amplitude de l'onde T diminuait de façon significative en lien avec les niveaux de particules ultrafines, d'AP et de PM_{2,5} au cours des 6 heures ayant précédé l'examen, et avec les niveaux d'AP et de particules ultrafines au cours des 24 heures ayant précédé l'examen. Des diminutions non significatives étaient également observées en lien avec les niveaux de carbone élémentaire au cours des 6 heures ayant précédé l'examen.

La complexité de l'onde T augmentait de façon significative en lien avec les niveaux de PM_{2,5} au cours des 6 heures ayant précédé l'examen, et avec les niveaux de particules ultrafines entre la 18^e et la 23^e heure précédant l'examen.

Une augmentation de la variabilité de la complexité de l'onde T à la limite de la significativité était observée en lien avec les niveaux de PM_{2,5} pendant les 6 heures et les 24 heures ayant précédé l'examen. Des augmentations significatives étaient observées en lien avec les niveaux de carbone organique et de carbone élémentaire entre la 12^e et la 17^e heure, pendant les 6 heures et pendant les 24 heures ayant précédé l'examen.

Aucune association significative n'a été observée en prenant en compte les niveaux de pollution atmosphérique particulaire au-delà des 24 heures ayant précédé l'examen.

Les polluants gazeux n'étaient associés que faiblement aux différents paramètres étudiés, et seules quelques unes des associations étudiées étaient significatives.

Les différentes analyses de sensibilité conduites (exclusion des patients prenant certains traitements, prise en compte

de certains facteurs supplémentaires dans les analyses, ou au contraire exclusion de certains facteurs de confusion du modèle, remplacement des fonctions de lissage non paramétriques par des natural splines) conduisent à des résultats similaires.

Marqueurs précoces d'inflammation, facteurs d'adhésion cellulaire, marqueurs de l'activité prothrombique et de l'activation plaquettaire.

Les niveaux des marqueurs précoces de l'inflammation (SAA et CRP) étaient corrélés ($r = 0,53$), de même que les niveaux des molécules d'adhésion cellulaire (ICAM-1, et E sélectine) ($r = 0,53$). Aucune corrélation n'était observée entre les niveaux des marqueurs précoces de l'inflammation et les niveaux des molécules d'adhésion cellulaire.

Le nombre d'érythrocytes (globules rouges) par unité de volume était fortement corrélé ($r = 0,74$) à la concentration en hémoglobine. Le nombre de leucocytes (globules blancs) par unité de volume était modérément corrélé ($r = 0,52$) au nombre de plaquettes. Les niveaux de sCD40L ne présentaient aucune corrélation avec les paramètres de l'hélogramme.

Le risque d'observer un niveau de CRP supérieur au 90^e percentile augmentait en lien avec les niveaux de PM₁₀, de particules ultrafines, d'AP, de dioxyde d'azote et de monoxyde de carbone entre la 48^e à la 71^e heure précédant l'examen. Les résultats obtenus pour SAA indiquent également une augmentation en lien avec les niveaux de pollution particulaire, avec toutefois des liens moins marqués que pour la CRP.

Le risque d'observer un niveau d'ICAM-1 supérieur au 90^e percentile augmentait en lien avec les niveaux de PM₁₀, d'AP, de carbone élémentaire et de carbone organique entre la 24^e et la 47^e heure, et entre la 48^e et la 71^e heure précédant l'examen. Cependant ce risque diminuait en lien avec les niveaux de pollution particulaire au cours des 24 heures précédant l'examen.

Les niveaux de E sélectine ne montraient aucun lien avec les niveaux de polluants.

Les niveaux de vWf étaient significativement associés avec les niveaux de la plupart des polluants au cours des 24 heures ayant précédé l'examen et au cours des 5 jours ayant précédé l'examen.

Certaines des associations mises en évidence pour les marqueurs de l'inflammation et les facteurs d'adhésion cellulaire n'étaient pas linéaires, à l'exception de celles concernant la CRP qui étaient toutes linéaires.

Le niveau d'activité du FVII diminuait de façon significative avec les niveaux des polluants atmosphériques au cours des 5 jours ayant précédé l'examen. La comparaison des résultats obtenus pour le FVII avec un modèle à effet fixe et avec un modèle à effets aléatoires montre une faible sensibilité des résultats obtenus au type de modèle utilisé.

Le risque d'observer un niveau de fragments 1+2 de la prothrombine supérieur au 90^e percentile augmentait en lien avec les niveaux des polluants atmosphériques.

Pour ce qui concerne le fibrinogène, seules quelques associations étaient significatives, sans qu'aucun schéma cohérent ne puisse être mis en évidence. Enfin, les niveaux de D-dimère ne présentaient aucun lien avec les niveaux de pollution atmosphérique.

Les niveaux de sCD40L augmentaient en relation avec les niveaux de pollution particulaire au cours des 24 heures ayant précédé l'examen. Ces augmentations étaient significatives en liens avec les niveaux de particules ultrafines et d'AP.

Le nombre de plaquettes diminuait significativement en lien avec le niveau de particules ultrafines (résultats variables selon la fenêtre d'exposition prise en compte). Le nombre de leucocytes diminuait en lien avec les niveaux de particules ultrafines, d'AP et de PM_{2,5} (résultats variables selon la fenêtre d'exposition prise en compte).

Lorsque des fenêtres d'exposition plus réduites au cours des 24 heures ayant précédé l'exposition étaient prises en compte, les niveaux de sCD40L montraient une augmentation particulièrement marquée en lien avec les niveaux de particules ultrafines entre la 12^e et la 17^e heure précédant l'examen. Le nombre de plaquettes et de leucocytes diminuait en lien avec les niveaux de particules ultrafines au cours des heures précédant immédiatement l'examen (0-5 h, 6-11 h, 12-17 h), mais également avec les niveaux observés entre la 18^e et la 24^e heure précédant l'examen.

Le nombre d'érythrocytes et la concentration en hémoglobine étaient négativement associés avec les niveaux de PM₁₀ et de PM_{2,5} au cours des cinq jours ayant précédé l'examen. En outre, le nombre d'érythrocytes était associé aux niveaux de particules ultrafines entre la 72^e et la 95^e heure précédant l'examen, ainsi qu'au cours des cinq jours l'ayant précédé.

Les analyses de sensibilité conduites indiquent une bonne robustesse des résultats obtenus.

Discussion et conclusions des auteurs

Repolarisation ventriculaire

Les résultats obtenus montrent l'existence de liens entre les niveaux de pollution particulaire et la repolarisation ventriculaire. Selon le paramètre décrivant la repolarisation considéré, les indicateurs de pollution atmosphérique particulaire ainsi que la fenêtre d'exposition pour lesquels des liens significatifs sont mis en évidence diffèrent. Cela pourrait indiquer que les différents polluants agissent à des niveaux différents du processus de repolarisation.

Les facteurs intervenant dans la mort par arythmie peuvent être classés en trois catégories, constituant le "triangle de la mort cardiaque" : la condition du myocarde lui-même (dommages dus à une maladie coronarienne, un infarctus ou une cardiomyopathie), le contrôle par le système

nerveux autonome (contrôle activateur par le système sympathique et contrôle inhibiteur par le système parasympathique), et la vulnérabilité du myocarde (existence d'arythmie ventriculaire ou d'anomalies de la repolarisation).

Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré une augmentation du rythme cardiaque et une diminution de sa variabilité en liens avec les niveaux de pollution particulaire. L'exposition contrôlée chez l'animal conduit à des résultats similaires. Ainsi les particules inhalées affecteraient l'équilibre qui s'établit entre les voies de contrôle sympathique et parasympathique pour la régulation du rythme cardiaque. L'étude analysée ici met en évidence des liens entre la pollution atmosphérique particulaire et les deux autres composantes du "triangle de la mort". En effet, les anomalies de la repolarisation, telles qu'elles sont quantifiées dans cette étude reflètent la condition du myocarde et sa vulnérabilité.

La plupart des changements de repolarisation mis en évidence dans l'étude analysée font immédiatement suite à l'exposition, tandis que les études épidémiologiques s'intéressant à l'arythmie ou à la dépression du segment ST mettent en évidence des délais de 2 jours environ entre l'exposition et les effets observés. Cela conduit à émettre l'hypothèse que les effets immédiats de l'exposition à la pollution atmosphérique en termes de perturbation de la repolarisation et du contrôle du rythme cardiaque pourraient entraîner dans les jours suivant des symptômes de type arythmie ou dépression du segment ST.

La pollution atmosphérique particulaire est constituée d'un mélange d'éléments, incluant des métaux pouvant induire des effets physiologiques chez l'Homme et chez l'animal. Des effets directs sur les systèmes respiratoires et cardio-vasculaires ainsi que sur le sang, et des effets indirects faisant intervenir les mécanismes de stress oxydatif et d'inflammation ont pu être mis en évidence. Les effets directs pourraient être dus aux constituants solubles des particules, ou aux particules ultrafines qui traverseraient l'épithélium pulmonaire pour pénétrer dans la circulation sanguine. Ces effets directs pourraient expliquer les modifications faisant immédiatement suite à l'exposition observées dans la présente étude.

Inflammation, adhésion cellulaire et coagulation

Deux des études analysées ici avait pour objectif de tester l'hypothèse selon laquelle le dépôt de particules dans les alvéoles pulmonaire pourrait entraîner la libération de cytokines pro inflammatoires (interleukines 6 et 8) qui, à leur tour, activeraient les cellules endothéliales et mononucléaires, entraînant à la suite la sécrétion par le foie de protéines de phase aiguë (protéines sécrétées en réponse immédiate à une inflammation, CRP et SAA notamment) et une activation de l'expression de molécules d'adhésion cellulaire (ICAM-1, E-sélectine et vWf) par les cellules endothéliales. Les protéines de phase aiguë ainsi que l'activation des cellules endothéliales augmentent

à leur tour l'activité pro thrombique : notamment augmentation des concentrations circulantes de protéines intervenant dans la coagulation (fibrinogène, facteur VII, prothrombine et D-dimère) et activation des processus de coagulation (incluant l'activation des plaquettes). Ces phénomènes associés à une instabilité des plaques d'athérome pourraient ultimement entraîner des événements coronariens adverses chez les patients vulnérables.

Les résultats observés pour ce qui concerne les marqueurs précoces de l'inflammation (CRP et SAA) sont cohérents avec ceux observés dans d'autres études épidémiologiques. Les délais observés entre l'exposition et les effets sont compatibles avec un passage rapide des particules ultrafines dans le sang, suivi d'un délai nécessaire à la sécrétion des protéines de phase aiguë.

Pour ce qui concerne les marqueurs d'activation endothéliale ICAM-1 et vWf, les résultats obtenus sont cohérents avec ceux obtenus dans d'autres études, tant pour la nature des liens observés que pour les délais entre l'exposition et l'apparition des effets.

Les résultats obtenus pour les facteurs de coagulation fVII, fibrinogène, prothrombine, D-dimère et fibrinogène ne sont pas cohérents avec les hypothèses concernant le mécanisme d'action de la pollution atmosphérique présenté ci-dessus. Par contre, les résultats concernant le sCD40L semblent indiquer que l'exposition aux particules ultrafines entraînerait de façon immédiate une activation des plaquettes, entraînant la libération de CD40L. Les relations négatives observées entre les niveaux de pollution particulaire et le nombre de plaquettes pourraient être dues à l'agrégation des plaquettes faisant suite à la libération de CD40L lors d'une exposition à la pollution atmosphérique particulaire. Le sCD40L pourrait également activer la production de facteurs d'adhésion par les cellules de l'épithélium vasculaire. Ces facteurs d'adhésion (vWf notamment) pourraient à leur tour entraîner l'agrégation des plaquettes sur les parois vasculaires, et ainsi diminuer leur nombre dans le sang.

La diminution du nombre de leucocytes dans le sang à la suite d'une exposition à la pollution atmosphérique particulaire, bien que semblant aller à l'encontre d'une activation des mécanismes inflammatoires dans cette situation, pourrait également être liée à leur agrégation aux parois vasculaires. Le même mécanisme pourrait également intervenir dans la diminution du nombre d'érythrocytes observée ici. De plus, pour ce qui concerne les leucocytes, la vasoconstriction induite par les particules dans les poumons pourrait diminuer leur vitesse de transit dans les poumons, et donc réduire leur nombre dans le sang périphérique.

Ces études concourent donc à montrer que l'exposition à des niveaux élevés de pollution atmosphérique entraînerait une inflammation systémique et une activation des mécanismes de la coagulation, qui représenteraient des facteurs de risque supplémentaires de thrombose coronarienne chez les patients à risque.

Forces et faiblesses

Le taux de participation des volontaires à l'étude était très élevé, avec 99 % des visites programmées effectivement réalisées. Une grande variété d'indicateurs a pu être mesurée, et les méthodes de recueil des différents paramètres étudiées étaient standardisées. Il n'existe aucune méthode de référence pour le dosage du sCD40L. Cependant, la méthode utilisée ici a été validée au préalable en termes de fiabilité et de répétabilité. Les leucocytes ont été comptés dans leur totalité, sans distinction de type, ce qui ne permet pas de déterminer quel type de leucocytes est affecté par les variations observées.

Chaque sujet était son propre témoin, permettant ainsi une bonne prise en compte de la variabilité interindividuelle. Les principaux facteurs de confusion (paramètres météorologiques notamment) ont été pris en compte dans les analyses.

Les sujets étaient tous des hommes présentant des antécédents cardiaques, constituant ainsi une population particulièrement vulnérable vis-à-vis des effets de la pollution atmosphérique, cependant les résultats obtenus ne peuvent être généralisés à d'autres populations.

Les analyses de sensibilité réalisées ont permis d'évaluer la robustesse des résultats vis-à-vis de différents paramètres.

Une grande diversité d'indicateurs de pollution atmosphérique a été analysée. Cela, combiné avec le grand nombre de fenêtres d'exposition prises en compte et de paramètres biologiques analysés augmente le risque d'observer des associations significatives "par hasard". Pour cela, les résultats ont été jugés particulièrement cohérents lorsque des schémas robustes, notamment entre indicateurs d'exposition dont les niveaux étaient corrélés, se dégagent des résultats observés.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Ces études présentent des résultats innovants qui permettent d'avancer dans la compréhension des mécanismes par lesquels la pollution atmosphérique particulière agit sur le système cardio-vasculaire,

entraînant ultimement les augmentations de risque relatif de décès ou d'hospitalisation observés dans de nombreuses études épidémiologiques.

Les principales limites sont bien discutées par les auteurs des articles originaux. Cependant, en ce qui concerne l'exposition à la pollution atmosphérique des volontaires, elle est renseignée à travers une seule station de mesure qui décrit une situation de fond. Or, des compléments d'informations sur la situation des volontaires (habitants à proximité d'une voie express, exposition professionnelle...) peuvent manquer afin de juger de la représentativité de la station.

Les dispositifs utilisés pour mesurer la pollution semblent conformes à ceux employés habituellement. Notons toutefois l'absence de prise en compte complète de la part volatile dans la mesure des PM₁₀ par TEOM, comme souligné par un des articles. D'ailleurs, il est assez étrange que les niveaux en PM₁₀ et en PM_{2,5} soient pratiquement identiques. Les dispositifs pour le suivi des particules ultra fines et fines (UFP et AP) sont cohérents avec ceux trouvés lors d'une rapide recherche bibliographique.

Pour ce qui concerne les liens avec les paramètres sanitaires, on peut également regretter que les résultats ne soient pas plus discutés au regard des spécificités de la population étudiée dans ces études (des hommes atteints de pathologies cardiaques). En particulier, il serait intéressant de disposer d'informations quant aux spécificités de ces sujets vis-à-vis des indicateurs étudiés et des mécanismes physiopathologiques proposés.

Le problème de multiplication des tests statistiques réalisés, entraînant une augmentation de l'erreur de première espèce (risque de détecter à tort une association significative) est mentionné par les auteurs. Leur choix de ne prendre réellement en compte que les associations pour lesquels les résultats montrent une certaine cohérence en limite sans doute les conséquences. Cependant, l'application de méthodes permettant de prendre en compte explicitement la réalisation de tests multiples aurait pu être envisagée dans le cadre d'analyses de sensibilité.

Les résultats d'une telle étude, réalisée dans un seul site, demandent par ailleurs à être confirmés dans d'autres lieux, et si possible au moyen d'autres dispositifs d'étude épidémiologique.