

Exposition récente à la pollution particulaire et concentration en Protéine C Réactive (CRP) dans l'étude multiethnique sur l'athérosclérose

Recent exposure to particulate matter and C-reactive protein concentration in the multi-ethnic study of atherosclerosis

Diez Roux AV, Auchincloss AH, Astor B, Barr RG, Cushman M, Dvorchak T, Jacobs DR Jr, Kaufman J, Lin X and Samson P.
Am J Epidemiol. 2006;164:437-48.

Analyse commentée par

Maïna L'Azou¹ et François Mathé²

¹ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

² École des Mines de Douai

■ Contexte

Plusieurs études récentes ont montré une relation entre les niveaux de pollution particulaire dans l'air ambiant et la morbi-mortalité cardio-vasculaire. Cependant, les mécanismes de ces associations restent encore peu connus, une augmentation de l'inflammation pourrait être l'un d'entre eux. L'analyse des données de la Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) tente d'explorer cette nouvelle hypothèse.

■ Résumé de l'étude

Objectifs

Cette étude s'intéresse à la relation entre l'exposition récente aux PM_{2,5} (en fonction de cinq délais d'exposition)

et les niveaux des marqueurs de l'inflammation - CRP¹ et Interleukine 6 (IL6) -. L'hypothèse sous jacente est qu'une exposition récente aux PM_{2,5} induirait une augmentation de la concentration sanguine en CRP.

Matériels et méthodes

De juin 2000 à août 2002, la MESA a inclus 6 814 hommes et femmes, de toutes origines ethniques, âgés de 45 à 84 ans et ne présentant pas de signes cliniques de maladies cardio-vasculaires.

Les sujets viennent de six villes américaines : Baltimore (Maryland), Chicago (Illinois), Forsyth County (Caroline du Nord), Los Angeles (Californie), Manhattan et le Bronx (État de New York), Saint-Paul (Minnesota). Ils ont été recrutés par tirage au sort sur les listes de résidents et de logements ainsi qu'à partir des listes téléphoniques. Le taux de participation est de 59,8 % chez les sujets tirés au sort et répondant aux critères d'éligibilité.

Les expositions journalières en PM_{2,5} viennent de la base de données de l'"Aerometric Information Retrieval System" (AIRS) de l'US Environmental Protection Agency. Ces expositions se basent sur les valeurs de l'appareil de mesure le plus proche du lieu de résidence (la distance moyenne entre le lieu d'habitation et l'appareil est de 9 km).

A partir de mesures journalières en PM_{2,5} au cours des 60 jours précédant le jour du prélèvement sanguin, les

¹ Protéine C Réactive (CRP) : protéine apparaissant dans le sang après l'introduction d'un élément reconnu comme étranger (antigène) dans l'organisme et disparaissant lors de la formation des éléments destinés à se combiner à l'antigène (anticorps). Un taux élevé de protéine C réactive est un marqueur de l'inflammation.

auteurs ont construit cinq mesures d'expositions cumulées pour chaque personne : celle du jour précédent, la moyenne des deux jours précédents, la moyenne de la semaine précédente, la moyenne du mois précédent et la moyenne des deux mois précédents.

La concentration en CRP est mesurée chez tous les participants grâce à un Behring nephelometer II automated immunoanalyser (N High Sensitivity CRP assay ; Dade Behring Inc., Deerfield - Illinois) dans le laboratoire de recherche clinique et biochimique de l'université du Vermont. Les valeurs de CRP ont été log-transformées pour les analyses statistiques.

D'autres analyses ont été répétées pour un autre marqueur de l'inflammation, l'IL6.

Les niveaux individuels de variables connues pour être associées avec les concentrations de CRP ont été pris en compte (âge, sexe, site, origine ethnique, niveau scolaire, autoévaluation de sa santé, tabagisme, activité physique, diabète, infections, usages médicamenteux, antécédents respiratoires). Du fait de leurs associations avec les niveaux de concentration en $PM_{2,5}$ et leurs effets potentiels sur les concentrations en CRP, les teneurs en polluants gazeux (dioxyde de soufre, dioxyde d'azote, monoxyde de carbone et ozone) et les variables météorologiques (température moyenne de la journée, température du point de rosée et pression barométrique au niveau de la mer), données enregistrées par les stations du "National Weather Service", ont été incluses dans les analyses.

Les expositions cumulées pour les copolluants et pour les variables météorologiques ont été calculées de la même façon que l'exposition cumulée aux $PM_{2,5}$.

La forme de la relation entre les cinq mesures d'exposition et la log concentration en CRP a été décrite par représentation graphique, lissage par régression locale pondérée (LOESS smoothing²) et modèles additifs généralisés.

Une régression linéaire a permis d'estimer les associations entre l'exposition aux $PM_{2,5}$ et les concentrations en CRP avant et après ajustement sur les niveaux individuels des covariables, site d'étude, copolluants, et variables météo.

La possibilité de tendances saisonnières a été étudiée et la présence d'auto corrélations résiduelles testée (statistique de Durbin-Watson).

Des analyses stratifiées ont étudié les différences entre sites, saisons ou les niveaux individuels des variables. Les analyses ont été répétées en excluant les personnes avec un facteur de risque de concentration en CRP élevée.

La sensibilité des résultats a été étudiée en limitant les analyses aux participants résidant à moins de 9 km des appareils de mesure, en utilisant la moyenne de tous les

appareils de mesure de la ville de résidence (définie comme étant à 40 km à partir du centroïde de la résidence des participants) et en ne regardant que le site de Los Angeles où l'on retrouve la plus grande variabilité d'exposition.

Résultats

Les analyses statistiques ont porté sur 5 634 participants soit 83 % du total de l'échantillon. La moyenne d'âge est de 62 ans et 53 % sont des femmes.

Les médianes des concentrations en $PM_{2,5}$ vont de $14,3 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ (pour le jour précédent le prélèvement sanguin) à $15,9$ (pour l'exposition cumulée des 60 jours précédents). La médiane minimale pour le jour précédent est à St-Paul et la médiane maximale à Los Angeles. Il est à noter que 99 % des participants résident à moins de 40 km du centroïde de la zone d'étude.

La médiane de la concentration en CRP est de $1,84 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ avec 35 % des participants ayant une concentration supérieure ou égale à $3 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$.

Des différences relatives³ significatives pour la concentration en $PM_{2,5}$ sont retrouvées pour l'âge (pour 10 ans) 1,09 [1,05 ; 1,12], le sexe féminin 1,54 [1,46 ; 1,63], l'origine hispanique 1,14 [1,04 ; 1,24], l'indice de masse corporelle (par $\text{kg}\cdot\text{m}^{-3}$) 1,08 [1,07 ; 1,09], le diabète 1,09 [1,02 ; 1,16], la consommation régulière de tabac 1,42 [1,30 ; 1,55], le tabagisme passif 1,09 [1,03 ; 1,15], des infections dans les deux semaines précédentes 1,21 [1,13 ; 1,28] et le fait de vivre à Forsyth County 1,19 [1,08 ; 1,30].

Les auteurs ont montré une association positive entre la concentration en CRP et une augmentation de la concentration en $PM_{2,5}$ de $10 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ au cours des 30 jours précédents et des 60 jours précédents, mais les différences relatives sont faibles et non significatives. Les auteurs obtiennent les mêmes résultats après ajustement sur les covariables individuelles, le site, les copolluants et les variables météorologiques, et après les analyses de sensibilité.

Ni les analyses sur le site de Los Angeles, ni l'intégration des PM_{10} ne mettent en évidence d'association entre la pollution particulaire et les concentrations en CRP.

Lorsque les analyses comparent le sous-échantillon de participants ne présentant pas d'autres facteurs de risques pour une concentration élevée en CRP aux autres participants, de faibles associations positives non significatives sont retrouvées chez les personnes sans autres facteurs de risque pour les expositions cumulées au cours des 30 et 60 jours précédents le prélèvement sanguin. Les analyses utilisant la variable dichotomique concentration en CRP $\geq 3 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ avec ajustement sur les covariables trouvent de faibles associations positives non significatives avec l'exposition cumulée aux $PM_{2,5}$ de la semaine, des 30 jours et des 60 jours précédents le prélèvement.

² LOESS smoothing : lissage par régression locale pondérée.

³ Différence relative : pourcentage d'augmentation de la concentration en CRP en lien avec la variable en question.

Aucune association positive n'a été retrouvée entre l'exposition à la pollution particulaire et les concentrations en IL6.

Discussion et conclusions des auteurs

Les auteurs n'ont trouvé aucune association positive et significative entre l'exposition récente aux $PM_{2,5}$ et les concentrations en CRP.

Les moyennes d'exposition des 7, 30 et 60 jours précédents sont faiblement, positivement et non significativement associées aux concentrations en $CRP \geq 3mg.L^{-1}$, et les analyses stratifiées montrent que les associations sont plus fortes chez les personnes sans autres facteurs de risques de CRP élevée, mais cela reste non significatif.

Aucune association entre l'exposition à la pollution particulaire et les concentrations en IL6 n'a été mise en évidence.

La taille de l'échantillon, la diversité géographique et démographique des participants sont des points forts de cette étude.

Les auteurs rappellent que l'estimation de l'exposition aux $PM_{2,5}$ réalisée à partir de mesures de l'air ambiant extérieur est un bon indicateur car une des variables d'ajustement était le tabagisme passif, connu comme le facteur le plus important d'exposition intérieure à la pollution particulaire.

Le calcul des expositions à partir de l'appareil de mesure le plus proche du lieu de résidence est cohérent car 38 % des participants ne travaillaient pas au moment de l'étude et 75 % d'entre eux passaient plus de 60 % de leur temps à moins d'1,6 km de chez eux.

Les auteurs regrettent de ne pas avoir disposé de valeurs de $PM_{2,5}$ plus contrastées.

Une autre limite exposée est la demi-vie de la CRP. Des expérimentations animales et humaines ont montré que la réponse inflammatoire après exposition aux particules prenait moins de 36 heures. Le fait d'avoir trouvé une faible association positive pour les délais plus longs amène les auteurs à penser que le calcul de l'exposition cumulée pour les grands intervalles de temps réduit les erreurs de mesure et permet de mieux détecter les effets. Ces erreurs de mesure d'exposition ont pu biaiser les résultats en les faisant tendre vers zéro. Une solution pourraient être d'estimer les expositions individuelles grâce à des budgets espace-temps et des mesures des polluants dans l'air intérieur et extérieur. Aussi, les auteurs soulignent que l'unique mesure des concentrations en CRP est insuffisante.

Cette étude pose de nouvelles questions sur la réponse inflammatoire liée à la pollution atmosphérique : est-ce un facteur de risque, un marqueur de risque ou bien un phénomène associé à l'athérosclérose ? Les mesures des composants spécifiques des $PM_{2,5}$ (particules ultrafines et métaux de transition) pourraient être un nouvel axe de recherche.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Les erreurs de mesure sur la concentration sanguine en CRP ou en IL6 auraient pu être réduites par plusieurs dosages, et il aurait été intéressant de savoir si les appareils de mesure utilisaient des procédures standardisées et, enfin, de connaître leurs mesures de contrôle-qualité.

Des précisions sur la méthode de mesure des $PM_{2,5}$ (prélèvement sur filtres suivi d'une pesée ou méthode automatique) auraient été souhaitables ; il conviendrait notamment de préciser le type de tête de prélèvement $PM_{2,5}$ utilisée sur les appareils, de ces différents éléments dépend la justesse du résultat.

Il peut paraître étonnant que le choix de la source de données, en l'occurrence l'appareil de mesure, soit fait selon un critère uniquement géographique de proximité sans recours à la météorologie. En effet, le capteur le plus proche peut ne pas être représentatif du niveau d'exposition si la direction du vent est opposée. Une carte présentant la localisation des capteurs pour un des six sites aurait été appréciable pour se représenter l'étude spatialement et ainsi convaincre les lecteurs de la solidité du plan d'échantillonnage et de la représentativité spatiale des mesures.

Quelques éléments seraient utiles aux lecteurs comme la source des données des copolluants gazeux et la raison de l'absence de la pression atmosphérique dans les paramètres météorologiques pris en compte.

Les auteurs suggèrent de mesurer les composants spécifiques des $PM_{2,5}$, ils ne définissent cependant pas de quelles particules ultrafines ils parlent (PM_1 ? $PM_{0,1}$? sub 150 nm) ni ce qu'ils entendent par métaux de transition : cela exclut-il d'autres métaux tels que le plomb ou l'aluminium ? D'ailleurs, la spéciation des $PM_{2,5}$ ne devrait pas se limiter aux particules ultrafines ni aux métaux de transition, il conviendrait d'ajouter à la liste le carbone (organique et élémentaire) ou les composés organiques toxiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques) sachant que ces données existent déjà aux USA, au moins pour les PM_{10} .

Cette étude multicentrique est très intéressante d'un point de vue taille d'échantillon, les résultats ne sont cependant pas significatifs. Comme l'évoquent les auteurs, ces résultats soulignent l'existence probable d'autres mécanismes d'action qui nécessitent la mise en place de nouvelles recherches. Une piste intéressante semble être l'étude des composants spécifiques des $PM_{2,5}$ en tenant compte toutefois des délais d'exposition compatibles avec la demi-vie des CRP dans l'organisme.