

# Particules en suspension et maladies cardio-vasculaires

Période : septembre 2009 à décembre 2009

Myriam BLANCHARD\*, Édouard CHATIGNOUX\*\* et Christophe DECLERCQ\*\*\*

\* Cire Haute-Normandie – Rouen

\*\* ORS Île-de-France – Paris

\*\*\* InVS – Département Santé Environnement, Unité Air, Eau et Climat – Saint-Maurice

Mots clés : Particules en suspension, Pollution atmosphérique

De nombreux travaux épidémiologiques et toxicologiques récents (EPA, 2009) ont mis en évidence l'impact sanitaire des particules en suspension sur l'appareil cardiovasculaire, aussi bien à court terme, comme facteur d'aggravation de pathologies cardiovasculaires existantes, qu'à long terme, comme facteur de risque d'apparition et de développement de maladies cardiovasculaires chroniques, comme en témoignent les trois articles sélectionnés pour la présente note. **Tonne et al. (2009)** ont ainsi étudié l'impact de l'exposition aux particules sur l'incidence de l'infarctus du myocarde, en cherchant à analyser l'impact spécifique des particules en relation avec le trafic routier dans le cadre d'une étude cas-témoin aux États-Unis. **Kannan et al. (2010)** ont analysé les relations à court terme entre exposition aux  $PM_{2,5}$  et tension artérielle, en s'intéressant notamment aux variations selon la présence ou non d'obésité, dans un échantillon d'adultes américains. **Pope et al. (2009)** ont réalisé une analyse très originale des données d'une grande cohorte américaine, combinée aux résultats d'autres études, afin d'étudier la forme de la relation entre dose inhalée de  $PM_{2,5}$ , par tabagisme actif et par exposition passive au tabac et aux  $PM_{2,5}$  ambiantes.

## Particules issues du trafic et infarctus du myocarde aigu : une analyse cas-témoin

### Analyse

**Tonne et al. (2009)** se sont intéressés à l'influence d'une exposition chronique aux particules fines émises par le trafic automobile sur la survenue d'un infarctus du myocarde. Pour cela, ils ont utilisé les données d'une étude cas-témoin mise en place à Worcester, dans le Massachussets, entre 1995 et 2003. Les 4565 cas ont été sélectionnés lors de leur première admission dans une unité de court séjour des hôpitaux de la ville pour un infarctus du myocarde confirmé, lors des années 1995, 1997, 1999, 2001 et 2003. Les témoins (deux par cas) ont été choisis parmi la population des 17 ans et plus de la ville, de manière à respecter la distribution marginale en âge, sexe et zone de résidence des cas.

L'exposition des sujets aux particules issues du trafic a été obtenue par modélisation à partir de données disponibles sur les covariations spatiales des concentrations en  $PM_{2,5}$  (mesurées par réflectance, un bon indicateur du carbone élémentaire émis par le trafic) et en  $NO_2$ , en faisant l'hypothèse que les variations des concentrations de  $NO_2$ , bien corrélées aux  $PM_{2,5}$ , mesurées par réflectance, étaient en relation avec le trafic. Cela leur a permis d'utiliser un modèle de régression pour estimer les concentrations de particules en relation avec le trafic sur l'ensemble de leur domaine d'étude, le nombre de stations de mesure du  $NO_2$  étant plus important que celui des stations de mesure des  $PM_{2,5}$  par réflectance. Des données sur l'environnement local des stations de mesure ont également été utilisées.

L'association entre l'indicateur d'exposition et le risque d'infarctus a été analysée à l'aide de modèles logistiques, stratifiés sur l'âge, le sexe et la zone de résidence et ajustés sur les concentrations en  $PM_{2,5}$  issues de sources fixes, sur un indicateur local de densité du trafic dans un rayon de 100 mètres autour du domicile et sur des données sociodémographiques agrégées issues d'un recensement de la population. Plusieurs analyses de sensibilités ont également été conduites pour mesurer l'impact de la prise en compte de l'autocorrélation spatiale des observations sur les résultats.

Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de confusion, une augmentation d'un interquartile de l'exposition chronique estimée aux particules issues du trafic était significativement associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde ( $OR^{(2)} = 1,09$  [IC à 95 % = 1,03-1,15]). Une association positive était également observée pour une augmentation d'un interquartile de l'indicateur de densité du trafic autour du lieu de résidence ( $OR = 1,05$  [IC à 95 % = 1,02-1,07]). Lorsque les auteurs prenaient en compte la dépendance spatiale des observations à l'échelle des secteurs de recensement, l'effet des particules issues du trafic était fortement atténué ( $RR = 1,01$  [IC à 95 % = 0,88-1,16]), alors que l'effet de l'indicateur de densité du trafic restait inchangé ( $RR = 1,06$  [IC à 95 % = 1,03-1,10]).

### Commentaire

Dans cette étude, **Tonne et al. (2009)** ont cherché, en utilisant une méthode innovante, à estimer l'effet des particules émises par le trafic routier sur le risque d'infarctus du myocarde. Cependant, du fait d'un faible nombre de points de mesure,

seuls des contrastes à grande échelle ont pu être exploités, ce qui limite fortement la portée des résultats. D'une part, les contrastes d'expositions aux polluants émis par le trafic (et donc de risque d'infarctus du myocarde) se situent surtout à une échelle spatiale fine, ce que semble confirmer la stabilité des résultats trouvés avec l'indicateur local de la densité de trafic. Par ailleurs, cette échelle géographique correspond à celle des secteurs de recensement, ce qui empêche de distinguer les effets spatiaux des effets de la pollution, ce d'autant plus en l'absence de contrôle sur les facteurs de confusion individuels (tabagisme, activité physique...). Cependant, les résultats viennent renforcer les données disponibles suggérant un impact des particules en relation avec le trafic routier sur l'incidence des maladies coronariennes (Health Effects Institute, 2009; *Tonne et al.*, 2009).

### Exposition aux particules fines et effet à court terme sur la pression artérielle : modification de l'effet par l'obésité et la localisation

#### Analyse

Plusieurs études d'observation ou d'expérimentation contrôlée ont mis en évidence une augmentation de la tension artérielle suite à une exposition à des niveaux élevés de particules. Des augmentations de la mortalité, des admissions hospitalières, des visites aux urgences et des exacerbations de symptôme des patients atteints de maladies coronariennes ont été observées suite à une exposition aux particules. L'originalité du travail de *Kannan et al.* (2010) est de s'intéresser à l'effet des  $PM_{2,5}$  sur la pression artérielle pulsée (PP) et en particulier d'examiner si cet effet est plus important chez les obèses, plusieurs travaux antérieurs ayant suggéré que l'obésité pourrait être un facteur de vulnérabilité aux effets des particules en suspension sur l'appareil cardiovasculaire.

Les auteurs ont utilisé les données de l'étude « Healthy Environments Partnership » (*Schulz et al.* 2005). Un échantillonnage aléatoire à deux degrés a été réalisé parmi les familles résidant dans 3 zones de Détroit, dans lesquelles la qualité de l'air était mesurée par des stations fixes. Pour 348 participants âgés en moyenne de 46 ans, des dosages de biomarqueurs, des mesures de pression artérielle et de caractéristiques physiques (poids, taille et tour de ceinture) ont été réalisées entre mai 2002 et avril 2003.

La pression artérielle systolique (PAS<sup>(3)</sup>) et diastolique (PAD<sup>(4)</sup>) ont été mesurées trois fois à 60 minutes d'intervalle, à l'aide d'un appareil portable agréé par l'association américaine d'instrumentation médicale et c'est la moyenne des 2 dernières mesures qui a été utilisée dans les analyses. La pression artérielle pulsée (PP<sup>(5)</sup>), c'est-à-dire la différence entre PAS et PAD et la pression artérielle moyenne, soit la somme du 1/3 de la PAS et des 2/3 de la PAD, ont été calculées. L'indice de masse corporelle (IMC<sup>(6)</sup>) a été calculé à partir du poids et de la taille et a été utilisé pour définir l'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>). Les auteurs ont également utilisé une autre méthode de définition de l'obésité à partir d'une mesure du tour de taille au sommet de

la crête iliaque à l'expiration (88 cm pour les femmes et 102 cm pour les hommes). Les mesures ont été réalisées entre mai 2002 et avril 2003.

L'exposition aux  $PM_{2,5}$  a été estimée à l'aide des mesures par microbalances (TEOM) des stations de chacune des zones géographiques de la ville durant la période 2000-2003. Les participants à l'étude vivaient à moins de 5 km d'une station de mesure. Des données météorologiques (pression atmosphérique, température, humidité relative, direction et vitesse du vent) ont également été recueillies.

Les relations entre les niveaux de  $PM_{2,5}$ , mesurés à différents décalages temporels (moyenne de la veille, de l'avant-veille, des deux jours précédents, des trois jours précédents et jusqu'aux cinq jours précédents) et la tension artérielle ont été analysées par des modèles de régression linéaire prenant en compte le plan de sondage. Plusieurs modèles alternatifs ont été utilisés. Un premier modèle a été utilisé pour évaluer les variations de l'effet des  $PM_{2,5}$  sur la pression artérielle selon la présence ou non d'obésité. Un deuxième modèle a été utilisé pour tester l'interaction entre exposition aux  $PM_{2,5}$  et la zone géographique. Les analyses ont pris en compte les facteurs suivants : origine ethnique, revenu du ménage, niveau d'études, âge, sexe, habitudes tabagiques, consommation de sel, activité physique et état de santé (diabète, traitement pour l'hypertension).

Plus de la moitié des 348 participants étaient classés obèses par leur IMC et/ou par leur tour de taille. 44 % des participants souffraient d'hypertension artérielle et 24 % d'un état préhypertensif ; 36 % d'entre eux avaient un taux de cholestérol élevé. Dans l'ensemble des trois zones étudiées, le niveau moyen de pollution atmosphérique particulaire était en moyenne de 15 µg/m<sup>3</sup>, avec des niveaux 20 % plus élevés dans le sud-ouest. La PP était en moyenne plus élevée chez les obèses quand le niveau de  $PM_{2,5}$  deux ou trois jours avant la mesure de la PP était plus élevé. Les résultats étaient comparables quel que soit le critère de définition de l'obésité, IMC ou tour de taille. Après prise en compte de l'interaction entre zone géographique et niveau de  $PM_{2,5}$ , des effets significatifs des  $PM_{2,5}$  sur la PAS chez les obèses et chez les non obèses étaient également observés à différents décalages temporels. La relation entre  $PM_{2,5}$  et pression artérielle était également plus nette chez les résidents de la zone géographique où la pollution atmosphérique était la plus importante et ce, que les personnes soient obèses ou non, l'effet étant quand même plus net chez les obèses.

#### Commentaire

Cette étude apporte de nouveaux éléments dans la connaissance des effets de la pollution de l'air et notamment sur la vulnérabilité des obèses aux effets des particules sur l'appareil cardiovasculaire. Ses résultats sont suggestifs même s'ils paraissent un peu fragiles (sensibilité au décalage temporel utilisé pour l'indicateur d'exposition et selon la méthode de modélisation). En particulier, l'exposition aux particules prend en compte à la fois des variations spatiales, dans trois zones géographiques et temporelles, selon le jour de réalisation des mesures de la pression artérielle. Les variations spatiales sont probablement également liées aux

variations d'autres facteurs non pris en compte, ce que suggère d'ailleurs l'effet de la prise en compte d'un terme d'interaction entre  $PM_{2,5}$  et zone géographique.

## Mortalité cardiovasculaire et exposition aux particules fines et à la fumée de tabac : forme de la relation exposition-réponse

### Analyse

Pope *et al.* (2009) ont utilisé les données de la cohorte de l'American Cancer Society (ACS) pour analyser la forme de la relation entre exposition aux particules fines en relation avec la pollution atmosphérique, le tabagisme passif et le tabagisme actif. Plus d'un million de participants de 30 ans ou plus ont été recrutés en 1982, sur l'ensemble du territoire des États-Unis. Le statut vital a été obtenu par contact avec la famille jusqu'en 1988 et par liaison avec le fichier national des décès ensuite. Le codage des causes médicales a été réalisé à partir du certificat de décès jusqu'en 1995 et obtenu directement du fichier national de décès à partir de 1996.

L'exposition aux  $PM_{2,5}$  dans l'air ambiant a été évaluée d'abord pour les années 1979-1983 à partir des données de campagnes de mesure de l'agence américaine de protection de l'environnement (EPA), ensuite pour les années 1999-2000 en utilisant les données de surveillance plus étendues disponibles. L'exposition aux  $PM_{2,5}$  à l'échelle de l'aire de résidence a pu ainsi être estimée pour des sous-échantillons de taille variable (320 à 500 000 sujets) selon la période considérée.

L'effet de la consommation de tabac et de l'exposition aux  $PM_{2,5}$  dans l'air ambiant sur la survie de la cohorte a été analysé à l'aide de modèles de régression de Cox, séparément pour les décès pour cardiopathie ischémique, pour maladies cardiovasculaires et pour maladies cardiorespiratoires. Ces modèles étaient stratifiés sur l'âge et prenaient en compte le niveau d'études, le statut marital, l'indice de masse corporelle, la consommation d'alcool, les expositions professionnelles et l'alimentation, en utilisant les données recueillies par questionnaire au moment du recrutement dans la cohorte. Les auteurs ont restreint l'analyse à la période 1982-1988, afin de limiter les erreurs de mesure de la consommation de tabac, cette donnée n'ayant été recueillie qu'au recrutement.

Enfin, les auteurs ont représenté graphiquement les risques relatifs ajustés pour différentes catégories d'exposition active et passive au tabac et d'exposition. Ils ont utilisé les résultats de la présente analyse mais aussi ceux d'analyses antérieures de la même cohorte. Ils ont également présenté, à des fins de comparaison, les résultats de l'analyse de deux autres cohortes américaines d'adultes (cohorte des 6 villes et cohorte de la Women's Health Initiative) pour lesquelles des données sur l'exposition aux  $PM_{2,5}$  ambiantes étaient disponibles, ainsi que ceux de l'étude cas-témoin internationale Interheart et les estimations de l'effet du tabagisme passif présentées dans un rapport de 2006 du Surgeon General des États-Unis.

Pour cet exercice, les auteurs ont converti les différentes

métriques d'exposition en une estimation de la dose quotidienne de  $PM_{2,5}$  inhalée par les poumons, en g/j, en multipliant la concentration de  $PM_{2,5}$  ambiante mesurée par une estimation du taux d'inhalation moyen des adultes ( $18 \text{ m}^3/\text{j}$ ) et en estimant la dose de  $PM_{2,5}$  inhalée à 12 mg par cigarette. La concentration ambiante en  $PM_{2,5}$  pour les sujets exposés passivement au tabac a été estimée sur la base des quelques travaux disponibles sur le sujet (de 20 à  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  selon les circonstances d'exposition). Les résultats permettent de constater que la dose estimée d'exposition aux  $PM_{2,5}$  ambiantes (de l'ordre de 0,5 mg/j pour une concentration ambiante d'environ  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) ou en relation avec le tabagisme passif (de 0,3 à 1,15 mg/j selon le scénario) est extrêmement faible en comparaison avec la dose apportée par le tabagisme actif (240 mg/j pour une consommation de 20 cigarettes par jour). D'autre part, les risques relatifs par unité de dose de  $PM_{2,5}$  inhalée sont nettement plus élevés pour le tabagisme actif que pour l'exposition passive au tabac ou l'exposition aux  $PM_{2,5}$  ambiante mais la pente de la courbe est nettement plus faible aux fortes doses.

L'allure générale des données sur la relation entre dose inhalée de  $PM_{2,5}$  et mortalité cardiovasculaire suggère donc une relation de type non linéaire, avec une diminution de la pente avec la dose, par exemple une augmentation linéaire du risque de mortalité avec une fonction puissance de la dose avec un exposant de l'ordre de 0,2. Cependant, le trou dans la plage de doses étudiée entre les doses faibles de l'exposition passive au tabac ou aux  $PM_{2,5}$  ambiantes et celles de l'exposition active au tabac limite les possibilités de l'analyse. Des courbes similaires étaient observées pour les hommes et pour les femmes. Par contre, les risques relatifs étaient plus élevés pour les sujets âgés de 65 ans et plus.

### Commentaire

Les auteurs ont utilisé de manière particulièrement astucieuse une analyse spécifique des riches données de la cohorte de l'American Cancer Society, combinée aux résultats d'autres cohortes, pour analyser les effets de l'inhalation d'une forte (tabagisme actif) et faible (exposition passive au tabac et aux  $PM_{2,5}$  ambiantes) concentration en  $PM_{2,5}$  sur la mortalité cardiovasculaire. Leur analyse montre que l'hypothèse d'une relation linéaire entre dose inhalée de  $PM_{2,5}$  et mortalité cardiovasculaire n'est pas compatible avec les données analysées, qui suggèrent plutôt une relation non linéaire avec une pente diminuant avec la dose. Ces résultats sont peu sensibles aux paramètres utilisés pour quantifier la dose de  $PM_{2,5}$  inhalée par exposition active ou passive au tabac. La cohérence des résultats obtenus pour les faibles doses, par exposition passive au tabac ou aux  $PM_{2,5}$  ambiantes est tout à fait remarquable de ce point de vue. Il faut bien sûr prendre en compte dans l'interprétation des résultats les limites de cette analyse, le trou entre faibles et fortes doses d'une part et la non prise en compte des différences de composition chimique des  $PM_{2,5}$  qui pourraient jouer un rôle dans la toxicité des particules, même si les  $PM_{2,5}$  étudiées ont en commun d'être produites par des combustions. Ces résultats incitent à chercher les mécanismes sous-jacents à cette relation non linéaire, pour mieux la comprendre.

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

Les travaux analysés s'inscrivent dans un domaine de recherche très actif, celui de la connaissance et de la compréhension des effets de l'exposition aux particules en suspension sur l'appareil cardiovasculaire. Les résultats de **Tonne *et al.* (2009)** et de **Kannan *et al.* (2010)** viennent confirmer des travaux antérieurs qui ont étudié l'impact de l'exposition aux particules sur l'incidence de l'infarctus du myocarde et sur l'hypertension artérielle. Ces résultats sont très suggestifs, malgré les limites liées à l'évaluation de l'exposition. Le travail très intéressant de **Pope *et al.* (2009)** est un argument très concluant en faveur de la cohérence des effets sur la mortalité cardiovasculaire de l'exposition chronique aux particules ambiantes, par comparaison au tabagisme actif et passif.

**Lexique**

- (1)  $PM_{2,5}$  : Particules de diamètre aérodynamique inférieur à 2,5 microns.
- (2) OR : Odds-Ratio.
- (3) PAS : Pression artérielle systolique. C'est la pression mesurée lors de la contraction du ventricule gauche. C'est donc la valeur la plus haute relevée lors de la mesure de la pression artérielle.
- (4) PAD : Pression artérielle diastolique. C'est la pression mesurée lors de la relaxation du ventricule gauche. C'est donc la valeur la plus basse relevée lors de la mesure de la pression artérielle.
- (5) PP : Pression artérielle pulsée (ou pression artérielle différentielle (différence entre PAS et PAD)). Cette valeur dépend principalement du volume d'éjection systolique et de la rigidité artérielle.
- (6) IMC : Indice de masse corporelle, soit le rapport du poids sur la taille au carré (en  $kg/m^2$ ).

**Publications analysées**

**Kannan S, Dvonch JT, Schulz AJ *et al.*** Exposure to fine particulate matter and acute effects on blood pressure: effect modification by measures of obesity and location. *J. Epidemiol. Community Health*. 2010; 64(1):68-74. Sous presse en 2009.

**Pope CA, Burnett RT, Krewski D *et al.*** Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation*. 2009; 120(11):941-8.

**Tonne C, Yanosky J, Gryparis A *et al.*** Traffic particles and occurrence of acute myocardial infarction: a case-control analysis. *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(12):797-804.

**Publications de référence**

**Centers for Disease Control and Prevention.** The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services. Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health. 2006.

**Schulz AJ, Kannan S, Dvonch JT *et al.*** Social and physical environments and disparities in risk for cardiovascular disease: the healthy environments partnership conceptual model. *Environ. Health Perspect.* 2005; 113(12):1817-25.

**Revue de la littérature**

**Bhaskaran K, Hajat S, Haines A *et al.*** Effects of air pollution on the incidence of myocardial infarction. *Heart*. 2009; 95(21):1746-59.

**Environmental Protection Agency.** Integrated science assessment for particulate matter. Research Triangle Park, NC. 2009.

**Health Effects Institute.** HEI panel on the health effects of traffic-related air pollution. Traffic-related air pollution: a critical review of the literature on emissions, exposure and health effects. Boston, Massachusetts. 2009.

**Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique**

Air pollution, Particulate Matter.