

# Analyse de l'effet de l'exposition à la pollution de l'air par mesure des biomarqueurs de l'inflammation systémique

Marie-Cécile CHALBOT | chalbot@uab.edu

University of Alabama at Birmingham, School of Public Health, Environmental Health Sciences, Birmingham, Alabama, États-Unis

Mots clés : Biomarqueurs, inflammation systémique, ozone, particules fines, pollution de l'air

La pollution de l'air extérieur contribue de façon substantielle à la charge mondiale de morbidité et est responsable de 5.4 % des décès dans le monde (1). Suite à l'analyse des récentes études sur les relations dose-effet de la pollution de l'air et les effets nocifs sur la santé alors que les concentrations de certains polluants ont baissé, l'ANSES a, en 2017, publié des recommandations pour « poursuivre les efforts pour améliorer la qualité de l'air ambiant ». La qualité de l'air est surveillée d'après les mesures des polluants réglementés PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub> qui ont un impact le plus important sur la santé publique et l'environnement. Les valeurs de SO<sub>2</sub>, suite aux mesures de réduction des teneurs en soufre des fuels et carburants utilisés dans l'industrie ou le trafic routier, ont largement diminué. Les valeurs des autres polluants ont diminué mais ont atteint un plateau et restent problématiques pour la santé. Les polluants réglementés agissent principalement sur le système respiratoire et cardiovasculaire à court et long terme. L'ozone est associé à une augmentation de la mortalité pendant les épisodes de pollution photochimique. Les particules fines, quand elles atteignent les poumons entraînent avec elles les polluants qui lui sont associés (hydrocarbures aromatique polycycliques, sulfates, nitrate et noir de charbon). Ces polluants agissent en diminuant la fonction respiratoire, et par leurs propriétés irritantes, oxydantes et inflammatoires, produiraient une inflammation systémique chronique et des dommages au système endothélial ce qui favoriserait les cardiopathies, accidents vasculaires cérébraux et affections respiratoires. Un mécanisme expliquant l'inflammation systémique, peut avoir lieu après une inflammation pulmonaire qui active les leucocytes puis induit la libération de médiateurs de l'inflammation dans le sang. De nombreuses études concernent les mesures de biomarqueurs d'effet (inflammation systémique, fonction endothéliale) qui permettent d'expliquer le mécanisme d'action des différents polluants gazeux, mais aussi des différents composants des particules fines. Les articles analysés étudient l'impact de l'exposition à la pollution de l'air sur les biomarqueurs de l'inflammation systémique et les effets à court terme de l'exposition aux polluants qui montrent l'effet immédiat de la pollution sur l'organisme.

## Association entre les variations de la qualité de l'air et les biomarqueurs de l'inflammation systémique pendant les Jeux Olympiques 2014 de la Jeunesse de Nanjing

LI H. et al. (2017). Association between air quality changes and biomarkers of systemic inflammation during the 2014 Nanjing Youth Olympics: a quasi-experimental study. *Am J Epidemiol*, 185 (12) : p.1290-1296.

### Résumé

La surveillance biologique des expositions aux polluants de l'environnement permet de vérifier que l'effet sur la santé est réduit du fait de mesures mises en place pour améliorer la qualité de l'air. L'objectif de cette étude est de suivre les niveaux de certains biomarqueurs d'effet en fonction de la variation de la qualité de l'air pendant la période des Jeux Olympiques 2014 à Nanjing. Trente médecins non-fumeurs habitant dans un périmètre de 5 km autour d'un centre médical ont été enrôlés dans cette étude. Les polluants réglementés (PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CO, O<sub>3</sub>) ont été mesurés sur un site unique situé aussi à 5 km du centre médical, éloigné des

sites industriels et du trafic routier et qui représente un niveau de pollution minimale. Les biomarqueurs de l'inflammation systémique (CD40, TNF- $\alpha$ , CRP, MCP-1, ICAM-1, P-sélectine, VCAM-1, IL-1 $\beta$ ) ont été mesurés dans le sang lors de cinq visites médicales espacées d'au moins deux semaines avant, pendant et après la période olympique. L'effet de la variation des polluants sur différents intervalles de temps (de 0-7 jours et de 0-6 h, 7-12 h, 25-48 h, 49-72 heures) avant les mesures de biomarqueurs, ainsi que les conditions météorologiques, a été analysé. Le rapport des moyennes géographiques (RMG) des valeurs de biomarqueurs a été estimé après une diminution de 1 mg/m<sup>3</sup> de CO ou de 10  $\mu$ g/m<sup>3</sup> pour les autres polluants. D'une manière générale les niveaux de pollution ont diminué pendant la période olympique et ont augmenté de nouveau ensuite, sauf pour CO qui reste à un niveau stable et NO<sub>2</sub> sujet à une faible augmentation. Pour les PM<sub>2,5</sub>, les concentrations ne remontent que légèrement. De manière statistiquement significatives, on observe une diminution de CD40L (0,45, IC95%=0,25 ; 0,81) et d'IL-1 $\beta$  (0,24, IC95%=0,06 ; 0,93) quand la période olympique commence et une augmentation de CRP (2,22, IC95%=1,20 ; 4,09) et de VCAM-1 (1,29, IC95%=1,05 ; 1,60) après la période olympique. D'autre part les polluants PM<sub>2,5</sub> et O<sub>3</sub> sont associés de façon

significative avec les biomarqueurs CD40L et les molécules d'adhérence P-sélectine, IL-1 $\beta$ , ICAM-1 et VCAM-1 ( $p < 0.05$ ). Les auteurs concluent qu'une diminution de la pollution entraîne une diminution des biomarqueurs de l'inflammation systémique.

### Commentaire

Globalement, cette étude montre qu'une diminution des niveaux de polluants après intervention des pouvoirs publics entraîne une diminution de marqueurs d'inflammation systémique, CD40L et IL-1 $\beta$ , indiquant un lien entre inflammation et santé vasculaire. Cette étude montre également que la CRP est un biomarqueur important de l'inflammation systémique et favorise également l'augmentation de l'expression des molécules d'adhérence VCAM-1 et ICAM-1. Ces deux molécules jouent un rôle dans l'athérosclérose car favorise l'adhérence des monocytes à l'endothélium vasculaire. Ces résultats confirment l'importance de ces biomarqueurs pour comprendre le mécanisme d'action des polluants. Ils sont d'ailleurs de plus en plus surveillés dans les études de cohorte. Un autre point marquant dans cette étude est la diminution des biomarqueurs due principalement aux variations de PM<sub>2,5</sub> et d'O<sub>3</sub>. L'exposition aux particules fines est un facteur de risque de l'athérosclérose bien connu dont la CRP mesurée dans ce cas, est l'un des biomarqueurs. Leur réduction est donc essentielle pour protéger la population de maladies cardiovasculaires et va dans le sens d'un effort à poursuivre pour diminuer la pollution par les particules. Parce qu'O<sub>3</sub> agit sur l'inflammation systémique par l'intermédiaire de d'espèces oxydantes réactives, cette étude souligne l'importance du rôle de l'inflammation systémique dans l'apparition de maladies respiratoires. D'autre part, la diminution de la pollution puis son augmentation est essentiellement visible pour les concentrations en SO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub>. La réduction du trafic qui émet NO<sub>x</sub>, un des précurseurs de l'O<sub>3</sub>, entraîne une diminution des réactions photochimiques responsables de la formation de l'O<sub>3</sub>. La fraction de NO<sub>2</sub> produite après l'oxydation de NO par O<sub>3</sub> aurait dû diminuer également, or les concentrations en NO<sub>2</sub> augmentent légèrement du début à la fin de l'étude. Les limites de ces études sont que les variations de polluants reflètent les émissions non locales ou secondaires après leur formation durant le transport sur longue distance. Les concentrations en PM<sub>2,5</sub> après les jeux augmentent lentement et les variations de sCD40L, MCP-1 et IL-1 $\beta$  qui découlent ne sont pas associées de façon statistiquement significative, ce qui ne signifie pas pour autant qu'il n'y a pas de lien. La concentration en PM<sub>2,5</sub> est très forte, même pendant les Jeux (37,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) comparé aux réglementations européennes pour lesquelles la moyenne journalière ne doit pas dépasser 15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Il est donc intéressant d'étudier ces fluctuations de biomarqueurs pour des niveaux moins élevés, ce qui est décrit dans l'étude analysée ci-après. Des surveillances sur un temps plus long permettraient de réduire les erreurs provenant de l'apparition des effets biologiques qui ne sont pas immédiats.

### Exposition à court terme à la pollution de l'air et les biomarqueurs de l'inflammation systémique

LI W. et al. (2017). Short-term exposure to ambient air pollution and biomarkers of systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37 (9) : p. 1793-1800.

### Résumé

L'effet à court terme de l'exposition à la pollution ambiante est étudié pour évaluer les réponses physiologiques responsables de l'aggravation de réponses inflammatoires chez des adultes sains et d'identifier les mécanismes qui ont lieu tôt, suite à une exposition aux polluants dans l'air. La « Framingham Heart Study » est une étude épidémiologique commencée en 1948 ayant pour but d'identifier les facteurs de risques de développer une maladie cardiovasculaire et regroupe plusieurs cohortes. Les enfants des participants de la cohorte originale et ceux de la troisième génération ont été inclus dans cette étude. Les prélèvements de sang ont eu lieu pendant deux périodes d'échantillonnages pour les deux cohortes, pour un total de 3996 participants, dont 6 à 10 % présentent des maladies cardiovasculaires et du diabète. Les associations entre les moyennes mesurées de 1 à 7 jours avant la prise de sang des PM<sub>2,5</sub>, NC (Noir de charbon), des ions sulfate (SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>) et Ozone (O<sub>3</sub>) ont été calculées pour chaque biomarqueur (TNF- $\alpha$ , TNFR2, fibrinogènes, CRP et IL-6). Les polluants NO<sub>x</sub> et O<sub>3</sub> ont été mesurés sur un site central à Boston, en faisant la moyenne des données issues de plusieurs sites de la région de Boston. Les mesures de SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> dans les particules au lieu de SO<sub>2</sub> palie les incertitudes liées à la transformation rapides SO<sub>2</sub> en SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> dans l'air. Les associations trouvées ont ensuite été ajustées en fonction des conditions médicales des participants, de la prise de médicaments contre la tension et de la saison. Les moyennes des PM<sub>2,5</sub> et des sulfates de 3 à 7 jours sont positivement associées avec les concentrations en CRP. Une augmentation de 5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de PM<sub>2,5</sub> et de 2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> correspond respectivement à une augmentation de 4,2 % (IC95%=0,8 ; 7,6) et de 2,9% (IC95%=-0,3 ; 6,3) de CRP. NO<sub>x</sub> est associé à une augmentation d'IL-6 ; NC, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et O<sub>3</sub> sont associés à une augmentation de TNFR2. NC, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et NO<sub>x</sub> sont associés à une diminution de fibrinogènes et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> à une diminution de TNF- $\alpha$ . D'autre part on observe des associations plus fortes entre PM<sub>2,5</sub>, NC et SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> et TNFR2 parmi les participants plus âgés (> 53.6 ans), et entre PM (quand les moyennes mobiles à un plus grand nombre de jours sont considérées), NC et NO<sub>x</sub> et CRP pour les participants diabétiques. Les associations entre polluants et TNFR2 sont également plus fortes pour les participants souffrant de maladies cardiovasculaires.

### Commentaire

Dans cet article les associations entre les niveaux de polluants et les biomarqueurs sont également étudiées. Contrairement à l'étude précédente, les niveaux de PM<sub>2,5</sub> sont très bas (9,7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et inférieurs à la valeur standard des États-Unis (12  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Cette étude permet alors de mettre en évidence que l'effet cardiovasculaire de la pollution de l'air est surtout dû aux particules. Cette étude présente quelques particularités dans les polluants étudiés. NO<sub>x</sub> et non NO<sub>2</sub> ont été mesurés, les ions sulfates associés aux PM<sub>2,5</sub> sont mesurés car ils sont formés par réactions photochimiques à partir des oxydes de

sulfure gazeux qui se partitionnent ensuite dans les particules. Les sulfates sont un des constituants des  $PM_{2,5}$  et sont hautement corrélés à la masse des  $PM_{2,5}$  (82% dans cette étude). Les sulfates agissent de façon indirecte sur l'inflammation systémique par la libération des constituants hydrosolubles qui induisent un stress oxydant et une inflammation dans les poumons. Les polluants primaires contribuant à la partie ultrafine des  $PM_{2,5}$  ont un effet direct (NC mesuré ici) sur l'inflammation systémique car ils sont plus hydrophobes et agissent par déposition dans les poumons et translocation dans la circulation. Le choix des biomarqueurs est donc judicieux pour séparer les effets biologiques des composés secondaires constituant les particules fines des effets des composés primaires directement émis par les sources car les particules n'ont pas les mêmes effets biologiques selon leur nature et leur origine. Cependant, des réponses non consistantes sur l'effet de  $SO_4^{2-}$  sur l'inflammation ont été observées. Par exemple, une association positive entre les ions sulfate et CD40L, mais négative avec CRP ou TNF- $\alpha$  ont été rapportées dans des études précédentes. Le fibrinogène est un marqueur de la phase tardive de l'inflammation et des résultats mitigés sont donc obtenus, car l'effet de la pollution sur 7 jours a été mesuré. Ce biomarqueur est donc à mesurer lors d'études longitudinales qui sont plus longues dans le temps et lier l'inflammation tardive et l'apparition de biomarqueurs d'effet. Cette étude a également la particularité d'inclure des participants ayant des maladies cardiovasculaires. Une relation entre l'inflammation chronique et l'état du système endothélial peut donc être trouvée car ces participants sont plus réactifs au stimulus inflammatoire provoqué par l'exposition à la pollution de l'air. Des études complémentaires sur les biomarqueurs de dommages de l'endothélium pour une cohorte constituée de patients souffrant de maladies cardiovasculaires en fonction de la pollution de l'air sont à envisager. Elles pourraient aider à élucider l'effet de la pollution de l'air sur le système endothélial. Un fait nouveau dans cette étude est que l'exposition aux  $NO_2$  et  $O_3$  dont les taux sont assez élevés dans cette étude, pourrait avoir un effet synergique sur l'inflammation dans les poumons et sur l'inflammation systémique. Cet effet serait également important à étudier dans d'autres études.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Les biomarqueurs de l'inflammation systémique sont des biomarqueurs innovants pour expliquer le mécanisme d'action de la pollution de l'air. Les particules, mélange de polluants primaires et secondaires, peuvent agir de façon directe ou indirecte sur l'inflammation systémique et la thrombose qui sont impliqués dans la formation de l'athérosclérose. L'ozone induit également un stress oxydatif dans les poumons qui agit sur l'inflammation systémique. Dans la première étude, les polluants étudiés possèdent un impact important sur la santé publique et sont mesurés continuellement et chaque jour par les pouvoirs publics et les associations de la qualité de l'air.

Elle montre des associations avec les biomarqueurs de la phase aiguë et tardive de l'inflammation. La deuxième étude porte sur certains composés gazeux de la pollution de l'air et les constituants primaires ou secondaire des particules fines. Elle a montré des associations plus fortes entre l'augmentation des biomarqueurs de l'inflammation à un jour donné et les concentrations mobiles de polluants mesurées sur 5 jours d'exposition. Les expositions sont donc estimées jusqu'à 7 jours d'exposition pour étudier les effets à court terme car la formation des biomarqueurs de l'inflammation peut prendre plusieurs jours après l'exposition à un stimulus inflammatoire. Ces différents polluants étudiés ont un effet avéré sur les biomarqueurs de la phase aiguë de l'inflammation même pour des concentrations faibles. Il reste encore des disparités dans l'organisation d'étude, puisqu'on observe des différences dans le choix des cytokines, et des polluants observés. Elles montrent aussi que l'ozone a un impact important sur l'inflammation systémique.

#### GENERAL CONCLUSION

*Biomarkers of systemic inflammation are innovative biomarkers to explain the mechanism of action of air pollution. Particles, a mixture of primary and secondary pollutants, can act directly or indirectly on systemic inflammation and thrombosis that are involved in the formation of atherosclerosis. Ozone also induces oxidative stress in the lungs that affects systemic inflammation.*

*In the first study, the pollutants studied have a significant impact on public health and are measured continuously and daily by public authorities and air quality associations. It shows associations with biomarkers of the acute and late phase of inflammation. The second study focuses on some gaseous compounds of air pollution and primary or secondary constituents of fine particles. It showed stronger associations between the increase in biomarkers of inflammation at a given day and the mobile concentrations of pollutants measured over 5 days of exposure. Exposures are therefore estimated up to 7 days of exposure to study short-term effects as formation of biomarkers of inflammation may take several days after exposure to an inflammatory stimulus.*

*These different pollutants studied have a proven effect on the biomarkers of the acute phase of inflammation even at low concentrations. There are still disparities in the study organization, as there are differences in the choice of cytokines and the pollutants observed. They also show that ozone has a significant impact on systemic inflammation*

## Lexique

**Moyennes mobiles de PM<sub>2.5</sub>** : moyennes journalières calculées de façon continue sur une période de temps lissées.

**(sCD40L) CD40 Ligand soluble** : Ligand de la CD40 (protéine de la famille des récepteurs du TNF), biomarqueur de l'activation des plaquettes impliquées dans la coagulation et l'inflammation.

**(CRP) C Réactive Protéine** : Protéine de la phase aiguë de l'inflammation, synthétisée par le foie dès la 6ème heure après stimulus inflammatoire.

**Fibrinogène** : Protéine de la phase tardive de l'inflammation, protéine de la coagulation.

**(IL-6) : interleukine-6** : cytokine pro-inflammatoire.

**(IL-1β) interleukin-1β** : cytokine pro-inflammatoire qui est médiateur de la fièvre.

**(ICAM-1) Molécules d'adhésion intercellulaires** : protéines transmembranaires de la famille des immunoglobulines. Stimulées par les cytokines lors d'une inflammation, leurs concentrations dans les leucocytes et les cellules endothéliales augmentent.

**(NOx) oxydes d'azote** : mélange de NO et NO<sub>2</sub>.

**MCP-1** : chimiokine.

**P-sélectine** : protéine qui fonctionne comme une molécule d'adhésion cellulaire. Elle est exprimée par les cellules endothéliales et les plaquettes activées durant l'inflammation.

**(TNF-α) facteur de nécrose tumorale** : marqueur d'activation endothéliale produit principalement par les macrophages est un médiateur clé de la réponse inflammatoire.

**(TNFR2) Récepteur du TNF** : protéine trouvée dans les cellules du système immunitaire, endothéliales et neurologiques.

**(VCAM-1) molécules d'adhésion vasculaire** : ensemble des immunoglobulines transmembranaires exprimées par les cellules endothéliales activées et favorisant l'adhérence cellules-monocytes.

## Publications de référence

1 World Health Organization. Burden of disease from Ambient Air Pollution for 2012. Geneva 2014. [http://www.who.int/gho/phe/outdoor\\_air\\_pollution/burden\\_text/en/](http://www.who.int/gho/phe/outdoor_air_pollution/burden_text/en/)

2 Michaudel C. et al. (2015). Inflammasome, IL-1 and inflammation in ozone-induced lung injury. *Am J Clin Exp Immunol.*, 5(1) : p.33-40.

3 Liu L. et al. (2017). The acute effects of fine particulate matter constituents on blood inflammation and coagulation. *Env Sci Technol.*, 51(14) : p.8128-37.

4 Delfino RJ. et al. (2010). Associations of primary and secondary organic aerosols with airway and systemic inflammation in an elderly panel cohort. *Epidem.*, 21(6) : p.892-902.

## Revue de la littérature

Patel CG. et al. (2017). Opportunities and challenges for environmental exposure assessment in Population-based studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0459.

Desai G. et al. (2017). Biomarkers used in studying air pollution exposure during pregnancy and perinatal outcomes: a review. *Biomarkers*, 22(6) : p.489-501.

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt