

## Pollution atmosphérique et diminution du segment ST chez les sujets âgés

### ***Air pollution and ST-segment depression in elderly subjects***

Gold DR, Litonjua AA, Zanobetti A, Coull BA, Schwartz J, MacCallum G et al.

*Environ Health Perspect.* 2005;113(7):883887.

Analyse commentée par

Jean-François Jusot<sup>1</sup>

et Jean-Marie Haguenoer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institut de veille sanitaire, Lyon

<sup>2</sup> Association pour la prévention de la pollution atmosphérique (APPA), Le Kremlin Bicêtre

### ■ Contexte

De nombreuses études ont déjà montré l'impact de la pollution particulaire en termes de morbidité et mortalité cardiaques. Les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer ces associations restent encore à élucider. Des études toxicologiques chez l'animal ont montré une diminution du diamètre des artères à l'occasion d'une exposition aux particules. Chez l'Homme, il est montré qu'une exposition au CO et aux PM<sub>2,5</sub> entraîne une dépression du segment ST à l'occasion de tests d'effort pratiqués chez des sujets présentant une maladie coronarienne stabilisée. La corrélation entre ces deux polluants n'a pas permis de distinguer leurs effets de façon indépendante. Les auteurs se sont donc intéressés à un sous-groupe des particules, le carbone minéral (black carbon), lié au trafic.

### ■ Résumé de l'étude

#### Objectifs

Cette étude a pour objectif de rechercher d'éventuelles associations entre des polluants liés au trafic, carbone minéral et CO, avec une dépression du segment ST avant et après un exercice physique chez des sujets âgés résidant à Boston, Massachusetts (USA).

#### Matériels et méthodes

Les auteurs ont choisi une étude de mesures répétées du segment ST selon le protocole suivant. Les sujets vivant dans ou autour d'un grand ensemble d'immeubles, dans un rayon de 500 m autour du site de mesure, et résidant à proximité d'un grand axe routier sont retenus. Au début de l'étude, les sujets sont inclus pour répondre à des critères de vulnérabilité (par exemple antécédents de maladies cardio-vasculaires) pour la maladie coronarienne à partir d'un questionnaire. Ils sont éventuellement exclus après la pratique d'un ECG 12 dérivations selon certains critères (troubles du rythme notamment).

Le suivi des sujets se fait au cours de 12 visites, à raison d'une visite un jour et à une heure fixe de chaque semaine pour chaque sujet. Chaque visite comporte un questionnaire clinique et la pratique d'un holter au cours de cinq phases : repos, position debout, exercice,

récupération en position couchée et respiration guidée par un assistant. La valeur moyenne du segment ST est calculée par un algorithme pour chaque phase. Une diminution du segment ST d'au moins 0,5 mm, critère déterminé d'après une étude portant sur des sujets à haut risque cardio-vasculaire, conduit à la pratique d'un ECG en temps réel. Cet ECG permet la recherche d'un épisode aigu d'ischémie myocardique, déterminé par la réversibilité de cette diminution. L'ECG est lu par deux techniciens n'ayant pas connaissance des niveaux de pollution. Ainsi, 28 sujets sont soumis au holter. Parmi eux, 23 présentent une diminution du segment ST à deux reprises au cours du protocole, 13 ont une diminution du segment ST de plus de 0,5 mm au moins une fois pendant l'étude. Le diagnostic électrocardiographique d'ischémie myocardique (réversibilité de la diminution du segment ST) n'a pu être posé que chez cinq sujets.

Les  $PM_{2,5}$ , le carbone minéral et le CO ont été collectés au niveau d'une station centrale située à moins de 500 m de la résidence des sujets de l'étude, dans une rue à fort trafic de camions et de bus diesel. Les  $PM_{2,5}$  ont été mesurées en continu à partir d'un analyseur à microbalance (TEOM) : le filtre est chauffé à 50 °C ce qui conduit à des pertes de masse de composés semi-volatils, dont l'importance est reliée notamment aux températures ambiantes. Ces pertes sont corrigées par des facteurs de correction obtenus par régression des niveaux moyens journaliers mesurés par TEOM sur les niveaux journaliers mesurés sur un même site par gravimétrie. Le carbone minéral, qui est une partie des  $PM_{2,5}$ , est mesuré selon une méthode classique à l'aide d'un aethalomètre et le CO est analysé en continu selon la méthode de l'EPA. Le  $SO_2$ , l'ozone, et le  $NO_2$  sont mesurés au niveau des stations de surveillance en routine de Boston, qui pouvaient être situées à des distances plus éloignées du lieu de résidence des sujets.

Les facteurs confondants potentiels comportent la température extérieure, la tendance temporelle, le jour de la semaine et l'heure de la visite. Des retards de une à 24 heures ainsi que des moyennes mobiles sur 12 et 24 heures ont été retenus dans l'analyse pour étudier l'effet retardé des polluants. L'ajustement pour le CO a permis l'estimation du coefficient du carbone minéral dans un modèle multipolluants.

Deux analyses statistiques sont réalisées. Un modèle linéaire mixte conditionnel est utilisé pour analyser les effets de la pollution sur les valeurs moyennes du segment ST. Le segment ST est également traité comme une variable binaire (diminution du segment ST de 0,5 mm ou plus au moins une fois au cours du suivi *versus* diminution du segment ST inférieure à 0,5 mm) dans un modèle de régression logistique conditionnelle. Les résultats présentés correspondent à une augmentation d'un interquartile des valeurs mesurées du carbone minéral.

## Résultats

La médiane de l'âge des sujets est de 73 ans. La majorité d'entre eux présentent des facteurs de risque de maladie coronarienne. Une diminution du segment ST est observée plus fortement pendant et après l'exercice qu'au repos.

Les niveaux de pollution sont assez modestes puisque toutes les valeurs maximales sont en dessous des standards de qualité de l'air proposés ou acceptés par l'US EPA (United States Environmental Protection Agency). Les valeurs du carbone minéral montent tôt le matin et atteignent leur pic entre 6 h et 9 h.

Une diminution moyenne du segment ST de 0,08 mm est observée dans les 12 heures suivant l'augmentation des niveaux de carbone minéral, l'effet étant plus marqué (diminution de 0,10 mm) cinq heures après sur l'ensemble des phases du protocole. Ces résultats suggèrent un effet du carbone minéral soutenu dans le temps.

Les effets du carbone minéral ne sont pas modifiés par le traitement en cours, la présence (ou non) d'une maladie coronarienne ou d'une hypertension, le sexe et l'ethnie.

Le risque de présenter une diminution du segment ST de 0,5 mm ou plus à l'occasion d'au moins une visite est augmenté cinq heures après une élévation des niveaux de carbone minéral, et immédiatement après la phase d'exercice (OR = 10,4, IC 95 % [1,3 ; 83]).

Dans le modèle multipolluants, le carbone minéral reste associé à une diminution du segment ST. Le risque de diminution du segment ST est le plus élevé après l'exercice.

## Discussion et conclusions des auteurs

Les auteurs mettent en évidence un effet du carbone minéral sur les signes électrocardiographiques de l'ischémie cardiaque chez des sujets considérés comme vulnérables pour cette pathologie : personnes âgés et présentant une maladie cardio-vasculaire sous-jacente. De tels sujets présentent une certaine sensibilité à l'hypoxie du fait des mécanismes de stress oxydatif et de l'altération du système nerveux autonome (SNA). Les mécanismes de stress oxydatif sont les plus incriminés dans les phénomènes d'ischémie coronarienne par les auteurs du fait de l'inflammation vasculaire qui peut être exacerbée par une augmentation de la pollution atmosphérique. Les résultats de cette étude sont confortés par des études épidémiologiques et d'autres réalisées chez l'animal. Les études épidémiologiques en particulier montrent un retentissement de la pollution atmosphérique sur les substances témoins de l'inflammation systémique (exemple : fibrinogène, CRP, augmentation des neutrophiles).

Le carbone minéral peut être considéré comme un bon marqueur de la pollution particulière liée au trafic. D'ailleurs, les émissions des véhicules diesel ont été

identifiées comme les principales sources de carbone minéral (ou carbone élémentaire) dans les zones urbaines dans d'autres études, plus en relation avec les effets cardio-vasculaires que le carbone venant de la combustion du charbon qui est surtout du carbone organique. L'absence d'effet indépendant du CO sur la dépression du segment ST est peut-être lié aux faibles niveaux de ce polluant (maximum sur une période de 5 h à 1,55 ppm). Quant à l'absence d'association indépendante avec les gaz autres que le CO, elle pourrait être due à une mauvaise classification des expositions du fait de leur mesure à des distances trop éloignées du site objet de l'étude.

Les auteurs n'ont pas pu montrer de relation entre une augmentation du carbone minéral et la survenue d'une ischémie myocardique aiguë en raison du peu de sujets pouvant participer à l'analyse.

Sur le plan statistique, des analyses de sensibilité ne montrent pas de modification significative des coefficients des modèles et les résultats précédents sont donc confirmés.

Les auteurs mettent en évidence une association entre les particules liées au trafic et la survenue de signes électrocardiographiques en faveur d'une souffrance du myocarde chez des sujets âgés présentant des antécédents de maladie cardio-vasculaire.

## ■ Commentaires et conclusions des analystes

La mesure de l'exposition aux  $PM_{2,5}$ , au carbone minéral et au CO a été faite à partir d'une station située au centre de la population d'étude (tous demeuraient dans un rayon de 500 m autour de la station et vivaient dans la même rue), mais il n'est pas certain que les expositions soient homogènes pour tous les sujets entre les extrémités de la rue situées à 1 km de distance. Seuls des prélèvements individuels auraient pu apporter une plus grande précision. Néanmoins on peut considérer que l'exposition de la population d'étude à ces trois marqueurs était globalement du même ordre de grandeur. La corrélation entre les  $PM_{2,5}$  et le carbone minéral n'a pas été analysée. D'après le tableau de résultats, les rapports entre le carbone minéral et les  $PM_{2,5}$  sont assez variables : de 13 à 17 % pour les valeurs les plus basses à 6,3 – 8,8 % ce qui empêche de faire des extrapolations directes des effets du carbone minéral avec les valeurs de  $PM_{2,5}$ . Un effet des autres polluants mesurés à une distance plus

grande (sans précision) n'a pas été mis en évidence, même pour l'ozone dont on sait qu'il représente un facteur favorisant le passage vasculaire de particules dans la circulation sanguine.

La généralisation des résultats paraît limitée. Les sujets étudiés ont probablement été recrutés sur la base du volontariat. Le critère de présomption d'une ischémie cardiaque correspond en fait à un facteur pronostic de décéder ou de présenter un infarctus dans l'année. Ce facteur est mis en évidence chez des sujets admis à l'hôpital pour angine de poitrine instable et infarctus du myocarde sans onde Q. Il est difficile d'admettre que la population étudiée à Boston évolue nécessairement de cette façon en 12 semaines de suivi, donc d'utiliser ce facteur pronostic comme facteur diagnostique distinguant les sujets vulnérables de ceux qui ne le sont pas. Il n'est pas discuté non plus pourquoi le bloc de branche gauche considéré également comme facteur pronostic significatif n'a pas été retenu pour l'inclusion des sujets alors que les troubles de conduction ne font pas partie des critères d'exclusion.

Concernant le protocole, une phase comporte un exercice physique, dont la nature n'est pas décrite, accompagné éventuellement d'une marche si le sujet s'en sent capable. A priori, il n'est pas fait mention d'épreuve d'effort standardisée, ce qui aurait pu apporter plus de précision dans la mesure (par exemple, temps mis pour effectuer une distance minimale à pied). L'effort aura été plus ou moins intense suivant la volonté du sujet.

Il peut paraître surprenant que le traitement ne modifie pas l'effet de la pollution atmosphérique sur les signes électrocardiographiques. Pour mieux discuter ce résultat, il aurait été intéressant d'obtenir des informations sur l'observance au traitement en cours. De plus, étant donné que la majorité des sujets présentent une pathologie cardio-vasculaire sous-jacente, il est probable qu'ils soient en majorité traités, ce qui ne permet pas d'observer de modification.

En conclusion, les auteurs ont montré les effets de la pollution particulaire en terme d'ischémie cardiaque pour des valeurs de pollution atmosphérique inférieures aux valeurs guides ou réglementaires chez des sujets présentant un certain nombre de facteurs de risque vis-à-vis de cette pathologie. Ils confirment ce qui a déjà été rapporté dans d'autres études.

Néanmoins, la variabilité de la fréquence cardiaque, qui représente un bon marqueur du SNA, constitue à l'heure actuelle le facteur prédictif le plus puissant sur la survenue d'événements sanitaires graves et reste simple à étudier.