

Revue générale

De la chimie des polluants à leur impact cardiovasculaire

RÉSUMÉ : Il est désormais bien établi que la pollution de l'air est un facteur de risque majeur et indépendant de maladies cardiovasculaires. Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux représentent 80 % de la mortalité en lien avec la pollution de l'air dans le monde [1]. Dans cette revue, nous aborderons les différences entre polluants et les principales études épidémiologiques et expérimentales, et nous tenterons de démontrer quel type de pollution est le plus nocif pour le système cardiovasculaire.



T. BOURDREL¹, M. MEALIER², J.-F. ARGACHA³

¹ Radiologue, fondateur du collectif "Strasbourg Respire".

² Département de Médecine générale, Université de MONTPELLIER.

³ Département de Cardiologie, Universitair Ziekenhuis Brussel, VUB, BRUXELLES, Belgique.

Introduction générale à la chimie des polluants

1. Particules

Les particules fines sont classées en fonction de leur taille. On distingue :

- les particules grossières PM 10, qui ont un diamètre $\leq 10 \mu\text{m}$;
- les particules fines PM 2,5 de diamètre $\leq 2,5 \mu\text{m}$;
- les particules ultrafines ou nanoparticules, qui ont un diamètre $< 0,1 \mu\text{m}$.

Bien que représentant plus de 90 % des particules émises par le trafic routier, les particules ultrafines ne sont pas encore dosées en routine dans l'air ambiant. L'essentiel des études épidémiologiques repose donc sur l'étude des PM 10 et des PM 2,5 qui sont dosées depuis de nombreuses années et font l'objet d'une surveillance régulière et de normes européennes.

En plus de leur taille, les particules vont fortement différer en fonction de leur **composition**. On distingue de façon schématique les particules **carbonées**, résultant de combustion d'énergies fossiles mais également du brûlage du bois, et les particules non ou faiblement carbo-

nées telles que les poussières désertiques et les particules fines secondaires d'origine agricole. Les particules carbonées de combustion regroupent les particules diesel, les particules essence, les particules issues du chauffage au fioul et au bois, la pollution liée au charbon, etc. Les particules de combustion les plus connues, les plus étudiées, sont les particules diesel (**fig. 1**), particules dont le centre est composé d'atomes de carbone pur. La périphérie de la particule est recouverte de nombreuses molécules très toxiques essentiellement composées de métaux lourds, d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et de sulfates.

À l'opposé des particules de combustion se trouvent des particules **peu carbonées**, issues par exemple des embruns marins, des poussières désertiques (particules fines essentiellement composées de silice). Se trouvent également dans cette catégorie les particules fines d'origine agricole, dites secondaires car se formant dans l'atmosphère à partir de précurseurs gazeux et qui sont classiquement responsables de pics de pollution de mars à mai lors des épandages agricoles.

Ces particules secondaires agricoles représentent la source la plus importante

Revue générale

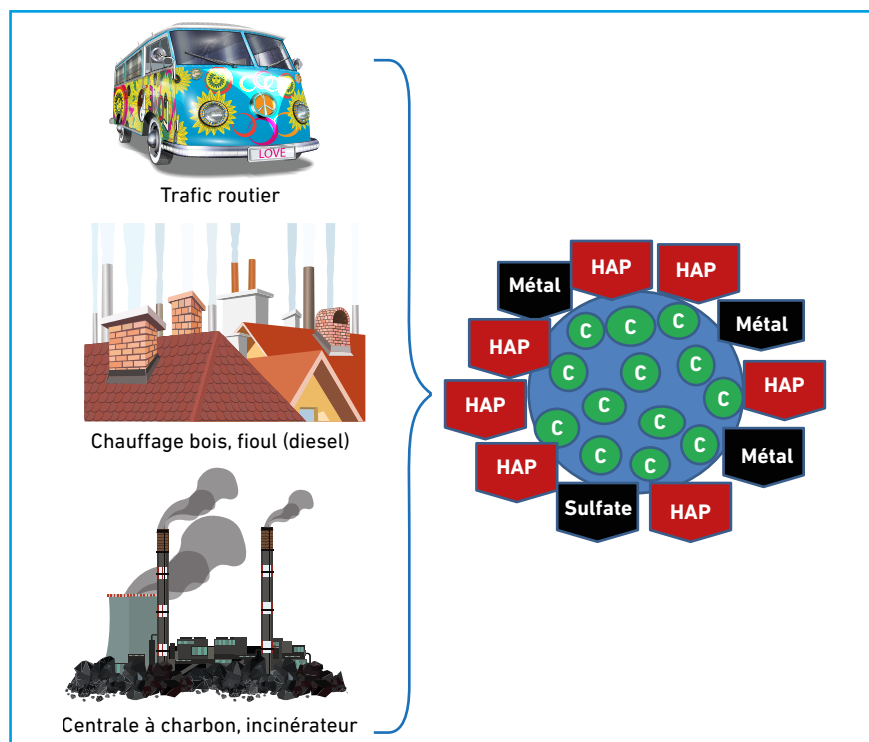


Fig. 1 : Particules fines et ultrafines de combustion : exemple de particule diesel. Le noyau central est composé d'atomes de carbone pur (C), la périphérie de la particule concentre les molécules toxiques. HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux, sulfates.

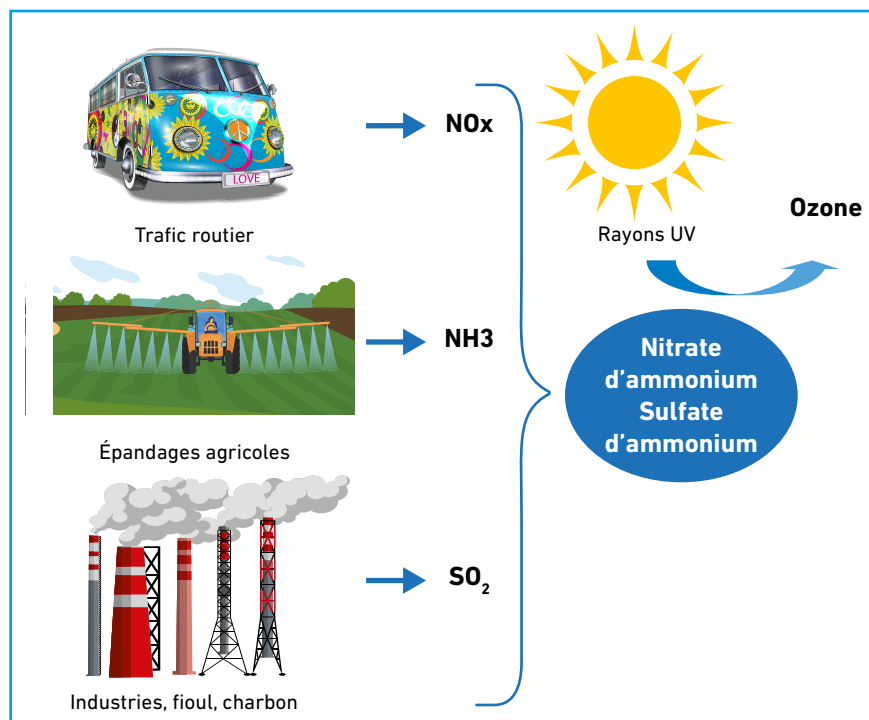


Fig. 2 : Formation des particules fines secondaires et d'ozone à partir de la transformation de gaz.

d'émissions de particules fines PM 2,5 en Europe [1]. Elles sont composées essentiellement de nitrate d'ammonium et de sulfate d'ammonium, et comportent très peu voire aucun élément carboné, notamment pas d'éléments toxiques de type hydrocarbures aromatiques polycycliques : elles n'ont donc pas du tout la même composition que les particules de combustion.

Ces particules agricoles sont dites secondaires car elles résultent de l'interaction de gaz qui vont passer de l'état gazeux à l'état particulaire. L'ammoniac (NH_3), émis lors de l'épandage agricole, va dans l'atmosphère interagir avec les oxydes d'azote (NO_x), gaz essentiellement émis par le trafic routier, en particulier diesel. De cette interaction entre le NH_3 et les oxydes d'azote va résulter la formation de particules de nitrate d'ammonium (fig. 2). D'autres types de particules peu carbonées sont également présents en zone urbaine ou dans le métro : il s'agit notamment des particules de freinage composées de métaux, notamment de dérivés de cuivre et de fer.

2. Gaz

À côté des particules, les gaz sont également des polluants majeurs. Actuellement, les gaz qui posent le plus de problèmes sanitaires, notamment en zones urbaines, sont les oxydes d'azote (NO_x) rendus tristement célèbres lors du scandale du Dieseldgate. Les oxydes d'azote comprennent le monoxyde d'azote (NO), le dioxyde d'azote (NO_2). Ces oxydes d'azote ont une triple toxicité : le NO_2 est un gaz toxique en tant que tel pour le système cardiovasculaire et respiratoire, les oxydes d'azote sont également des précurseurs de particules fines secondaires agricoles et également des précurseurs d'ozone (fig. 2).

L'ozone, polluant gazeux très connu et l'un des premiers polluants à avoir été étudié, est un polluant gazeux secondaire. L'ozone atmosphérique ne doit pas être confondu avec l'ozone stra-

tosphérique, également appelé couche d'ozone. L'ozone atmosphérique est un polluant résultant de l'interaction entre différents polluants gazeux, notamment les oxydes d'azote qui, en cas de conditions climatiques favorables (chaleur, ensoleillement), vont se transformer en ozone (**fig. 2**).

À côté des oxydes d'azote et de l'ozone, d'autres polluants sont bien connus comme le dioxyde de soufre (SO₂) auparavant émis principalement par le trafic automobile. La pollution SO₂ diminue d'année en année, mais la pollution du trafic maritime reste une source préoccupante d'émissions de SO₂.

Le monoxyde de carbone (CO) et les composés organiques volatiles sont également des polluants gazeux à la fois présents dans l'air intérieur et dans l'air extérieur.

Principales sources d'émission en fonction des lieux d'exposition

1. En ville

Le trafic routier reste la principale source d'émission de particules de combustion. Le trafic routier est émetteur de particules fines, mais surtout de particules ultra-fines, notamment en raison de l'usage de filtres à particules. Le trafic routier est également une source importante de particules de freinage que l'on retrouve par exemple dans l'air du métro. Il constitue également la principale source d'émission de NO₂ qui provient à plus de 60 % du trafic routier [2]. **Un véhicule diesel émet en moyenne 5 à 8 fois plus de NO₂ qu'un véhicule essence.**

La pollution au NO₂ en ville pose un réel problème : en effet, les systèmes de dépollution du NO₂ nécessitent pour fonctionner une température élevée (180°), température qui n'est que rarement atteinte en ville en raison des arrêts et redémarrage. Ces systèmes fonctionnent bien sur un moteur chaud,

par exemple sur autoroute, et d'autant plus facilement que la température extérieure est élevée. Il en résulte donc logiquement qu'un véhicule émettra en ville et par température froide de grandes quantités de NO₂.

2. En zones rurales et montagnardes

En période hivernale, il a été démontré, notamment dans la vallée de l'Arve, que les chauffages, principalement les chauffages au bois défectueux ou mal entretenus, représentaient la principale source de pollution aux particules. Il s'agit de particules de combustion relativement proches, de par leur composition, des particules issues du trafic routier. Néanmoins, les chauffages au bois récents avec inserts et poils à granules certifiés "Flamme verte" permettent désormais de limiter quelque peu les émissions de polluants.

Au printemps, en raison des épandages agricoles, les zones rurales sont fréquemment en proie à des épisodes de pollution de particules agricoles (particules secondaires de nitrate d'ammonium). En été, les conditions climatiques (ensoleillement et chaleur) favorisent la pollution à l'ozone. La pollution rurale et agricole concerne également les pesticides qui peuvent se déposer à la surface de particules fines et voyager ainsi des centaines de kilomètres dans l'air ambiant. Même si les pesticides majorent le risque de maladies cardiovasculaires, notamment *via* leur rôle de perturbateurs endocriniens, leur étude sort du champ de cette revue [3].

3. Quid des émissions industrielles ?

La part des émissions industrielles tend à diminuer en France, toutefois les émissions réelles des principales industries polluantes restent difficiles à apprécier. En effet, les industries les plus émettrices de polluants sont dites "industries classées" et bénéficient à ce titre de régimes spéciaux d'autodéclaration leur permettant de surveiller et déclarer elles-mêmes leurs émissions de polluants.

Résultats des principales études épidémiologiques et toxicologiques

À l'inverse de l'imprégnation tabagique, que l'on peut facilement quantifier en interrogeant un patient, l'exposition individuelle à la pollution de l'air est encore approximative en l'absence de capteurs individuels. L'exposition à la pollution de l'air dans les études épidémiologiques repose actuellement sur l'estimation de la pollution au domicile par modélisation, en prenant en compte la station de mesure la plus proche ou en tenant compte simplement de la distance de l'habitation par rapport à un gros axe routier. Cette estimation de l'exposition est donc grossière et ne tient pas compte du temps passé à l'extérieur, sur le lieu de travail, en voiture, etc. Nous allons ici passer en revue quelques résultats des principales études épidémiologiques et toxicologiques.

Les études épidémiologiques portent à la fois sur l'impact à long terme de la pollution, à savoir une exposition sur une à plusieurs dizaines d'années, et sur une exposition à court terme telle que celle observée durant un pic de pollution lors d'une augmentation de concentration des polluants de quelques heures à quelques jours. Les risques relatifs sont exprimés pour une augmentation de la concentration en polluants de 5 ou 10 µg/m³ et sont pondérés après avoir pris en compte les autres facteurs confondants de maladies cardiovasculaires tels que le tabagisme, le diabète, l'hypertension, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hypertension artérielle (HTA), la cholestérolémie ainsi que les niveaux socio-culturels et le statut marital.

1. Effets à long terme sur la mortalité cardiovasculaire

Une méta-analyse de 2014 a démontré que chaque augmentation annuelle de 10 µg/m³ en particules fines (PM 2,5) s'accompagne d'une augmentation de 11 % de la mortalité cardiovasculaire [4].

Revue générale

Dans cette méta-analyse, l'impact des particules de combustion apparaît significativement supérieur à celui des particules fines d'autres origines. En effet, les particules de combustion peuvent être spécifiquement suivies dans l'air en mesurant le *black carbon* qui entre dans la composition de ces particules. Il a ainsi pu être démontré que les particules de combustion ont un impact sur la mortalité cardiovasculaire 5 à 10 fois supérieur à celui des particules non carbonées [1, 4]. Ce *black carbon* correspond au carbone pur présent au centre de la particule de combustion (**fig. 1**). Pour la première fois, il a pu être dosé pour dans les urines d'enfants en Belgique et à Strasbourg qui présentaient en moyenne plus d'1 million de particules par millilitre d'urine (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28686472/>).

L'impact à long terme du NO₂ a fait l'objet d'études qui retrouvent un impact sur la mortalité cardiovasculaire indépendant de celui des particules, avec une augmentation d'environ 13 % de la mortalité cardiovasculaire pour chaque augmentation annuelle de 10 µg/m³ de NO₂ [5]. L'impact de l'ozone et du SO₂ sur la mortalité cardiovasculaire reste sujet à controverse, leur impact respiratoire étant prédominant [6].

Vivre à proximité d'un axe routier à fort trafic (plus de 40 000 véhicules par jour) augmente également significativement le risque de mortalité cardiovasculaire. Ainsi, une étude portant sur plus de 60 000 femmes a démontré que résider à moins de 75 m d'un gros axe routier augmente de 38 % la mortalité cardiovasculaire et ce, en tenant compte des cofacteurs de morbidité cardiovasculaire [7].

2. Impact à long et court terme sur les maladies coronariennes

Ils s'agit de l'impact le mieux démontré par de nombreuses études. Une étude européenne prospective, menée sur plus de 100 000 Européens dans 11 pays incluant des cohortes dans des villes françaises, a démontré que chaque augmentation

annuelle de 10 µg en PM 10 et de 5 µg en PM 2,5 s'accompagnaient d'une augmentation de 12 à 13 % du risque d'infarctus du myocarde [8]. L'impact sur les maladies coronariennes a également été bien démontré en cas d'exposition à court terme, par exemple lors d'un pic de pollution : il a ainsi été démontré que dans les 24 à 48 heures suivant une augmentation en particules fine ou NO₂, le risque d'infarctus était augmenté de 3 à 5 % [9, 10].

L'impact sur les maladies coronariennes est également appuyé par les techniques d'imagerie qui montrent que l'exposition sur plusieurs années aux polluants du trafic routier augmente significativement le risque d'athéromatose, risque démontré par l'échographie vasculaire et surtout par le scanner *via* la mesure de calcification artérielle. Ainsi, de nombreuses études ont démontré que l'exposition aux polluants du trafic routier (particules fines et ultrafines, NO₂) majore significativement le risque de score calcique coronaire élevé. Dans une étude réalisée en Allemagne, le fait de résider à proximité d'un gros axe routier augmentait de 63 % le risque de score calcique coronaire élevé par rapport aux fait d'habiter à plus de 200 m [11].

À signaler que des études dans des villes américaines, où le parc diesel est très faible, n'ont pas retrouvé cette augmentation du risque de calcification coronarienne [12]. Parmi les explications avancées par les auteurs de cette étude américaine, l'impact spécifique des particules diesel a été discuté ainsi que le suivi relativement court des patients dans cette étude comparativement à l'étude allemande dans laquelle les patients ont été suivis sur une plus longue période. En 2019, une étude parue dans l'*European Heart Journal* a suivi par coroscanner plus de 300 patients pendant 2 ans et a démontré un lien significatif entre le taux de particules fines au domicile et le développement de plaques athéromateuses, notamment de plaques à haut risque (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410457/>).

L'impact sur l'accélération de l'athéromatose a également été très bien démontré dans les études expérimentales et toxicologiques, que ce soit chez le rat ou chez l'homme. Des rats ont ainsi été exposés pendant 6 mois soit à de l'air filtré, soit à de l'air riche en particules diesel, l'exposition aux particules diesel entraînant une nette accélération de l'athéromatose [13].

3. Accidents vasculaires cérébraux

Une méta-analyse du *Lancet* a conclu que la pollution de l'air est responsable d'environ 30 % de la morbi-mortalité des AVC dans le monde [14].

Selon l'OMS, les accidents vasculaires cérébraux représentent 40 % de la mortalité en lien avec la pollution de l'air [15]. Paradoxalement, cet impact sur les maladies cerebrovasculaires reste largement ignoré par la communauté neurologique mondiale et notamment française. De nombreuses études épidémiologiques ont confirmé cet impact. Une étude européenne prospective sur plus de 100 000 individus a démontré que chaque augmentation annuelle de 5 µg/m³ en particules fines augmente le risque d'AVC de 19 %. Résider plusieurs années à proximité d'un gros axe routier s'accompagne également d'une augmentation de 22 % du risque d'AVC [16].

Une étude menée sur plus de 15 ans démontre un risque d'AVC ischémique majoré de 42 % pour les patients habitant à moins de 400 m d'un axe routier majeur comparativement à ceux habitant à plus de 400 m, et ce, à facteurs de risque cardiovasculaire égaux [17]. Toutes ces études démontrent que le risque est fort chez les non-fumeurs ou ex-fumeurs, alors que pour un fumeur actif ayant déjà un risque très élevé, l'exposition à la pollution de l'air ne majore pas significativement le risque.

Les pics de pollution (augmentations de quelques heures à quelques jours en polluants) accroissent également significativement le risque d'AVC. De nom-

breuses études ont ainsi démontré que de 6 à 48 heures après une augmentation en polluants s'observait une augmentation de l'incidence des AVC et de la mortalité par AVC. Un impact significatif sur la survenue d'AVC a été retrouvé également pour le NO_2 , avec une majoration de 5 % des hospitalisations pour AVC dans les 2 jours suivants [18].

4. Insuffisance cardiaque

De vastes études ont démontré un impact significatif d'une augmentation des polluants sur le risque d'hospitalisation et de décès par insuffisance cardiaque dans

les jours suivants [19, 20]. Les études expérimentales apportent une des explications. En effet, une étude menée en double aveugle en chambre d'exposition a démontré, sur des patients jeunes et sans antécédents, que l'exposition au diesel pendant 1-2 h s'accompagnait d'une augmentation de la résistance artérielle pulmonaire à haut débit lors de tests réalisés par échographie sous dobutamine [21]

5. Impact sur l'hypertension, troubles du rythme

De nombreuses études ont démontré que l'exposition aux polluants du trafic rou-

tier majeure le risque d'hypertension, et ce, de façon indépendante par rapport à l'exposition au bruit [22]. Une des explications réside dans l'activation d'un arc réflexe pulmonaire-cérébral entraînant un déséquilibre du système autonome avec activation prépondérante du système orthosympathique (**fig. 3**).

Ce déséquilibre de la balance orthosympathique/parasymphathique a également été bien démontré et mis en cause dans la diminution de la fréquence de variabilité cardiaque observée de façon quasi systématique chez les patients exposés aux polluants de l'air. Cette atteinte de

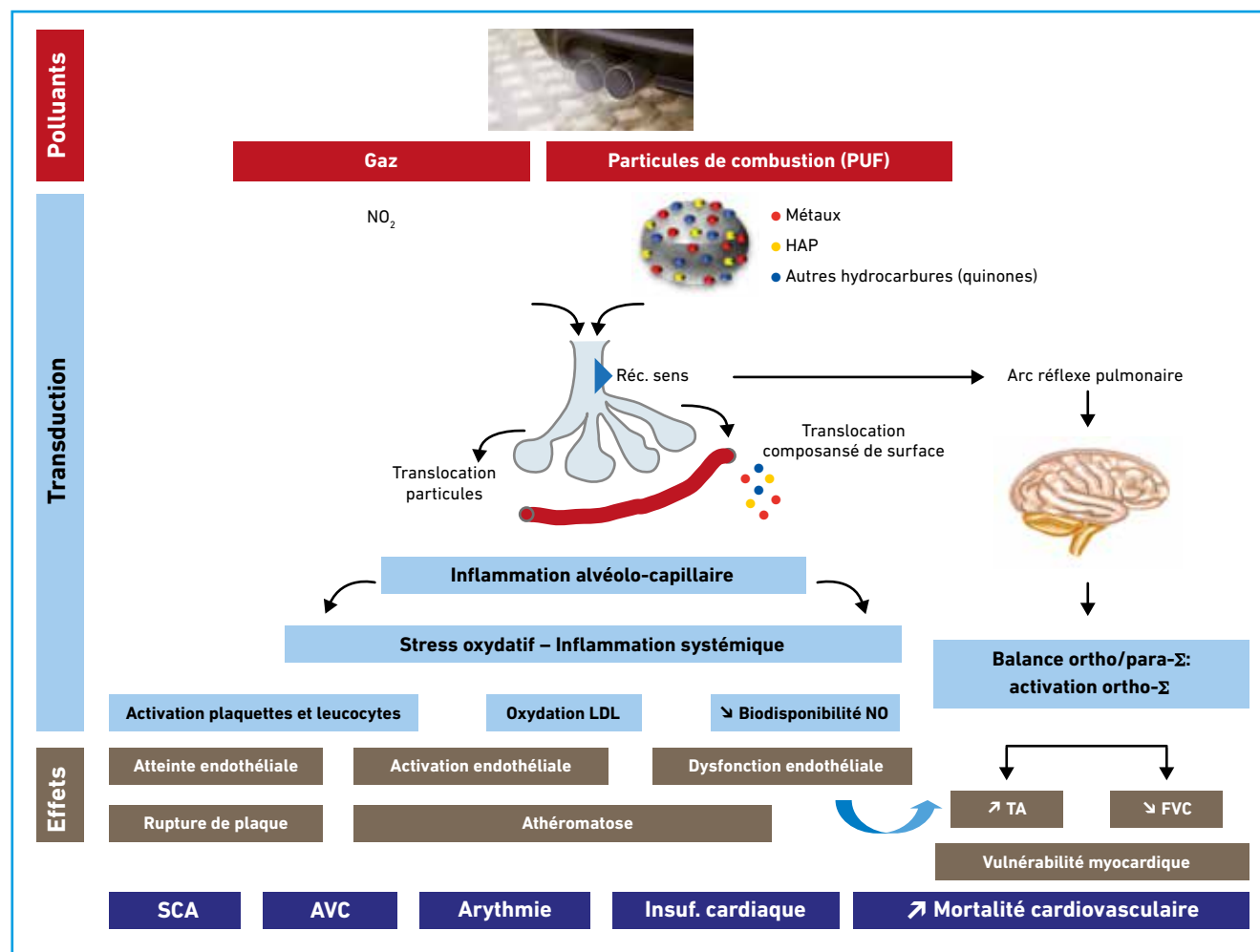


Fig. 3 : Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les effets cardiovasculaires de la pollution de l'air. Exemple de la pollution du trafic routier. **PUF :** particules ultrafines; **TA :** tension artérielle; **FVC :** fréquence de variabilité cardiaque; **SCA :** syndrome coronarien aigu; **AVC :** accident vasculaire cérébral; **HAP :** hydrocarbures aromatiques polycycliques; **Réc. sens :** récepteurs sensitifs; **NO_2 :** dioxyde d'azote; **O_3 :** ozone; **PM :** matière particulaire (particules); **Insuf. cardiaque :** insuffisance cardiaque; **Σ :** système sympathique; **ortho-Σ :** système orthosympathique; **para-Σ :** système parasymphathique.

I Revues générales

la fréquence de variabilité cardiaque est considérée comme un facteur de risque de morbidité cardiovasculaire majeur et indépendant, et comme un signe de vulnérabilité myocardique accrue. C'est actuellement le marqueur le plus fiable de l'effet des polluants sur le système cardiovasculaire [23]. Cette altération de la fréquence de variabilité cardiaque est ainsi utilisée en Chine dans les villes très polluées pour étudier l'efficacité des masques antipollution [24].

L'exposition à la pollution de l'air semble également favoriser les troubles du rythme. Ainsi, chez les patients porteurs de défibrillateur implantable, il a été observé davantage d'arythmie ventriculaire dans les heures et jours suivant une augmentation des polluants [25]. Une étude prospective du *Lancet* confirme ce risque accru d'arythmie ventriculaire et recommande de mieux prendre en compte ce risque arythmogène de la pollution de l'air chez les patients à risque (Folino F *et al. Lancet Planet Health*, 2017). Il a également été démontré une majoration des troubles du rythme supraventriculaire, avec notamment une majoration des admissions hospitalières pour fibrillation auriculaire lors de pics de pollution [26, 27].

Enfin, la pollution de l'air majeure le risque de diabète de type 2 [28-30].

6. Stress oxydatif et dysfonction endothéliale

Les études chez l'homme et chez l'animal ont démontré qu'une exposition aux particules diesel entraîne rapidement un stress oxydatif alvéolo-capillaire suivi d'une réaction systémique inflammatoire [31, 32]. Ces études chez l'homme sont épidémiologiques mais surtout expérimentales, réalisées en chambres d'exposition dans lesquelles les patients sont exposés pendant 1 h soit à de l'air filtré, soit à des particules diesel. Ces études hautement standardisées et randomisées sont réalisées en double aveugle. Durant 1 h d'exposition

soit à de l'air "pur", soit à de l'air pollué généré par un moteur diesel, les patients pédalent avec un effort modéré 2 fois 15 minutes.

Malgré les interrogations que ce type d'exposition peut légitimement soulever, ces études ont été autorisées et validées par les comités d'éthique car les expositions sont courtes, ne dépassant pas 1 à 2 h, et la quantité de particules inhalée lors des expositions au diesel équivaut à la quantité de particules respirée par un Parisien lors d'un pic de pollution sur une journée ou par un habitant de Pékin en 3 h. Ces études en chambre d'exposition ont été réalisées chez des patients coronariens stables mais aussi chez des patients jeunes et sans antécédents.

Ce stress oxydatif a été quantifié et mesuré. Ainsi, lorsque le plasma des patients exposés pendant 1 h à de l'air pollué est mis au contact de cellules endothéliales ombilicales (cellules HUVEC), la production de radicaux libres (anions superoxydes) est significativement augmentée comparativement au même test réalisé après avoir respiré de l'air pur. La production d'anions superoxydes est directement corrélée à la quantité de particules inhalées [33].

Ce stress oxydatif entraîne rapidement (après 1 h d'exposition au diesel) une dysfonction endothéliale mesurable au niveau du débit sanguin de l'artère brachiale – après injection de bradykinine, acétylcholine, nitroprussiate de sodium – mais aussi indirectement au niveau de la circulation myocardique, avec une majoration de l'ischémie à l'effort démontrée par une dépression du segment ST plus précoce et prononcée lorsque des patients coronariens stables pédalent dans un air pollué [34]. Cette dysfonction endothéliale est attribuée au piégeage par les radicaux libres du NO sécrété par l'endothélium, entravant ainsi la vasodilatation de la musculature lisse vasculaire. Cette dysfonction endothéliale est considérée comme un marqueur précoce et fiable d'athérosclérose [35]. Cette

réaction inflammatoire s'accompagne également d'une activation plaquettaire et leucocytaire, d'une augmentation de la production d'interleukines 1, 6, TNF alpha, et des marqueurs sériques de l'inflammation (CRP, fibrinogène) [36, 37].

7. Risque thrombotique

Ces études en chambre d'exposition démontrent également un risque thrombotique accru. Ainsi, lorsque le plasma de sujets exposés à des particules diesel pendant 1 h est transféré au contact de valves aortiques de porc dans des chambres de Badimon, on note une augmentation significative de la production de thrombus valvulaire ainsi qu'une activation plaquettaire [34, 38]. De même, la libération de l'activateur tissulaire du plasminogène est significativement réduite après exposition au diesel [38]. Ce stress oxydatif entraîne également la production de HDL dysfonctionnels, une activation des LDL, une surexpression des molécules d'adhésion endothéliale [39].

Impact majeur des particules ultrafines diesel

Il a pu être clairement démontré que les particules ultrafines du trafic routier sont les éléments les plus délétères pour le système cardiovasculaire. Ainsi, Mills *et al.* ont démontré que les nanoparticules de diesel sont les principales responsables de cette atteinte cardiovasculaire, en raison essentiellement des composés présents à leur surface, notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques [40]. À noter qu'en plus des effets cardiovasculaires, ces hydrocarbures aromatiques polycycliques sont également cancérigènes et impliqués dans de nombreuses pathologies respiratoires, neurologiques, et ont un impact sur la grossesse.

L'usage de filtres à particules ne permet pas de supprimer complètement l'émission de particules ni la toxicité des émis-

sions [41]. Certaines études ont même démontré un effet paradoxal des filtres à particules qui, s'ils réduisent le nombre et la masse de particules, entraînent la production de nanoparticules de plus en plus petites et qui sont les plus délétères pour de nombreux organes [42].

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques font la toxicité des particules de combustion

En partant de ce constat, il est désormais nécessaire de ne plus simplement regarder le nombre de particules émises mais plutôt de s'intéresser à leur composition. En effet, comme nous l'avons vu, toutes les particules n'ont pas la même nocivité et ce sont les composés présents à la surface des particules qui vont faire la toxicité de ces particules. Ainsi, en 2015 dans la revue *Nature*, les auteurs ont démontré que la pollution agricole (particules fines secondaires composées de nitrate d'ammonium, **fig. 2**) représente en Europe la principale source en matière de volume d'émission de particules fines. Néanmoins, en termes d'impact sur la santé, en tenant compte de la toxicité jusqu'à 5 fois ou 10 fois supérieure des particules de combustion, les auteurs concluent que ce sont bien les particules de combustion issues du trafic routier et du chauffage qui sont responsables de l'essentiel des pathologies en lien avec la pollution de l'air [1].

En ville, la principale source de ces particules de combustion recouverte de ces HAP reste le parc diesel [43]. Les diesels récents sont également une source d'émissions de nitro-HAP qui figurent parmi les plus toxiques des HAP [44, 45]. Les véhicules à essence émettent également des particules fines et des particules ultrafines, néanmoins leur composition varie fortement en fonction du type d'essence utilisé. Un mélange d'essence très riche en hydrocarbures émettra des particules très proches des particules diesel.

POINTS FORTS

- La pollution de l'air est reconnue par les Sociétés européenne et nord-américaine de cardiologie comme un facteur de risque cardiovasculaire majeur.
- Parmi les nombreuses sources de particules fines, les plus nocives pour le système cardiovasculaire sont les particules de combustion représentées en France principalement par les particules diesel et les particules issues de la combustion du bois.
- À autres facteurs de risque cardiovasculaire égaux, vivre à proximité d'un axe routier majeure significativement le risque d'accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde.
- Les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la nocivité cardiovasculaire de la pollution de l'air sont désormais bien établis grâce aux études expérimentales et toxicologiques.
- Si des recommandations telles qu'éviter le sport le long d'un axe routier ou lors de pics de pollution, ou des solutions individuelles telles que l'utilisation de masque FFP2-3 ou l'installation de VMC avec filtres à particules HEPA peuvent avoir une utilité, la baisse de l'exposition aux polluants de l'air repose principalement sur des mesures fortes de politique de santé publique.

Toutefois, dans les mélanges utilisés en Europe, notamment en France de type sans plomb 95 ou E10 qui contiennent respectivement 5 et 10 % d'éthanol, le taux d'HAP présents à la surface de particules essence est bien plus faible que sur une particule diesel et les hydrocarbures aromatiques sont plus légers, contenant en général moins de cycles benzéniques : c'est l'une des raisons pour lesquelles les particules diesel sont classées cancérigènes certains par le CIRC à la différence des particules essence [46-50]. De même, un mélange de plus de 80 % d'éthanol de type E80 émettra des particules de très faible toxicité avec très peu d'HAP. Cependant, en raison des ravages de la monoculture nécessaire à la production d'éthanol (canne à sucre, betteraves), encourager ce type de carburant composé de plus de 80 % d'éthanol n'est pas une solution viable à long terme.

Le bio diesel est, quant à lui, fabriqué essentiellement à base d'huile de palme ou de colza qui reste un désastre écolo-

gique en termes de production. De plus, il a été démontré que les particules fines et ultrafines émises par le biodiesel restent également très toxiques, à l'inverse de l'éthanol utilisé dans l'essence [51-54].

La toxicité des particules de freinage, composées essentiellement de métaux, n'est pas encore clairement démontrée, notamment au niveau cardiovasculaire, toutefois certains métaux tels que les oxydes de fer (magnétite) ont démontré des capacités à initier un stress oxydatif, en particulier au niveau cérébral [55]. Une étude publiée récemment dans *Nature* vient confirmer que les particules de frein ainsi que les particules issues de l'usure des pneus sont responsables in vitro d'un important stress oxydatif (Daellenbach KR, Uzu G, Jiang J *et al.* Sources of particulate-matter air pollution and its oxidative potential in Europe. *Nature*, 2020 ; 587 : 414-419. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2902-8>). À noter que les particules de

I Revues générales

frein et de l'usure des pneus sont des particules de taille comprise entre 2,5 et 10 μm , qui sont donc arrêtées par la barrière pulmonaire, à la différence des particules issues du pot d'échappement qui sont essentiellement des particules ultrafines de moins de 0,1 μm .

Le NO_2 a une toxicité directe responsable d'effets cardiovasculaires observables quelques heures après une augmentation de sa concentration, toxicité directe vraisemblablement médiée par la production de radicaux libres, le NO_2 étant un pré-curseur de radicaux libres (péroxynitrite) [36]. Le NO_2 a aussi une toxicité indirecte avec effet retardé lié à la transformation du NO_2 dans l'atmosphère en ozone et surtout en particules fines secondaires de nitrate d'ammonium (**fig. 2**) [36].

Mesures collectives et individuelles

Concernant les protections individuelles au domicile des patients habitant par exemple à proximité d'un axe routier, l'installation de VMC avec filtres à particules filtrant l'air entrant a démontré certains résultats encourageants aux États-Unis. De même, les purificateurs d'air avec filtre à haute efficacité (HEPA) semblent apporter un bénéfice cardiovasculaire chez les patients exposés [56-58].

L'usage de masques classiques de type chirurgical ne présente aucune efficacité. Les masques à haut pouvoir de filtration (FFP 1-3) démontrent en laboratoire une certaine efficacité en permettant d'arrêter jusqu'à 90 % des particules fines, mais l'efficacité en conditions réelles est difficile à démontrer, et ce d'autant plus que ces masques n'ont pas d'efficacité sur les gaz.

L'alimentation, notamment à base d'antioxydants, semble présenter un effet protecteur. Ainsi, des études expérimentales avec supplémentation d'environ 500 mg de vitamine C, adjonction de vitamines D, E, folates et vitamine B12 ont démontré un effet protecteur, en par-

ticulier sur la fréquence de variabilité cardiaque [59].

Pour autant, actuellement, les seules mesures efficaces sont des mesures de santé publique. Ainsi, par exemple, à Tokyo, la quasi-évacuation des véhicules anciens, notamment diesel, a permis en à peine 7 ans de diminuer de 44 % la concentration en particules fines de combustion et de diminuer la mortalité respiratoire de 22 % et cardiovasculaire de 11 %. Cette baisse de mortalité a été calculée comparativement à l'évolution dans le même temps de la mortalité à Osaka, une ville témoin présentant les mêmes caractéristiques géographiques et climatiques que Tokyo mais dans laquelle ces mesures anti-diesel n'avaient pas été appliquées [60].

Pratique du sport

Même si les études en chambre d'exposition ont démontré que le fait de pédaler 2 x 15 min dans de l'air très pollué avait des répercussions cardiovasculaires chez des patients jeunes et sans antécédents, le bénéfice de la pratique du sport sur les maladies cardiovasculaires est indéniable sur le long terme.

Il reste toutefois préférable de conseiller aux patients d'éviter de courir ou de faire un effort violent le long d'un axe routier ou en cas de pic de pollution. De même, lors de compétitions internationales telles que les JO d'Atlanta et de Pékin, des études ont démontré qu'en plus des facteurs climatiques et hydrométriques, la concentration en polluants avait des répercussions sur la performance des athlètes [61-62]. Dans les salles de sport situées à proximité d'un axe routier, les systèmes de filtration et de purificateur d'air peuvent être bénéfiques.

Conclusion

Des nombreuses études épidémiologiques et expérimentales il ressort que

la pollution de l'air a un effet majeur et indépendant sur les maladies cardiovasculaires. Les sociétés européenne et américaine de cardiologie ont récemment conclu que l'augmentation du risque cardiovasculaire par la pollution de l'air est comparable à celle du diabète et de l'hypertension [63]. Les sources de pollution sont nombreuses et tous les polluants n'ont pas la même toxicité. Les particules de combustion, notamment les particules ultrafines diesel, sont les plus toxiques pour le système cardiovasculaire en raison des molécules présentes à la périphérie de particules telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques. Ces composés de surface entraînent un stress oxydatif majeur, responsable d'une dysfonction endothéliale et d'un risque thrombotique significativement accru.

La composition des particules essence varie fortement en fonction du type d'essence utilisé. En Europe, les mélanges contenant 5 à 10 % d'éthanol (SP95 et E10) sont à l'origine d'émissions de particules ultrafines qui comprennent moins de composés toxiques que les particules diesel.

Le NO_2 est l'autre agresseur principal du système cardiovasculaire et provient, lui aussi en ville, majoritairement du parc diesel. En zone rurale, le chauffage au bois et au fuel représente une forme de pollution très toxique, avec des particules très semblables aux particules du trafic routier.

BIBLIOGRAPHIE

1. LELIEVELD J, EVANS JS, FNAIS M *et al.* The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature*, 2015;525:367-371.
2. Air Paris. Inventaire des émissions en Île-de-France n.d.
3. ARGACHA JF, MIZUKAMI T, BOURDREL T *et al.* Ecology of the cardiovascular system: Part II – A focus on non-air related pollutants. *Trends Cardiovasc Med*, 2018.

4. HOEK G, KRISHNAN RM, BEELEN R *et al.* Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environ Health*, 2013;12:43.
5. FAUSTINI A, RAPP R, FORASTIERE F. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies. *Eur Respir J*, 2014;44:744-753.
6. ATKINSON RW, BUTLAND BK, DIMITROULOPOULOU C *et al.* Long-term exposure to ambient ozone and mortality: a quantitative systematic review and meta-analysis of evidence from cohort studies. *BMJ Open*, 2016;6:e009493.
7. HART JE, CHIUVE SE, LADEN F *et al.* Roadway proximity and risk of sudden cardiac death in women. *Circulation*, 2014;130:1474-1482.
8. CESARONI G, FORASTIERE F, STAFOGGIA M *et al.* Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project. *BMJ*, 2014;348:f7412-f7412.
9. ARGACHA JF, COLLART P, WAUTERS A *et al.* Air pollution and ST-elevation myocardial infarction: A case-crossover study of the Belgian STEMI registry 2009-2013. *Int J Cardiol*, 2016; 223:300-305.
10. ZHANG Q, QI W, YAO W *et al.* Ambient Particulate Matter (PM_{2.5}/PM₁₀) Exposure and Emergency Department Visits for Acute Myocardial Infarction in Chaoyang District, Beijing, China During 2014: A Case-Crossover Study. *J Epidemiol*, 2016;26:538-545.
11. HOFFMANN B, MOEBUS S, MÖHLENKAMP S *et al.* Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis. *Circulation*, 2007;116:489-496.
12. DORANS KS, WILKER EH, LI W *et al.* Residential proximity to major roads, exposure to fine particulate matter and aortic calcium: the Framingham Heart Study, a cohort study. *BMJ Open*, 2017; 7:e013455.
13. SUN Q, WANG A, JIN X *et al.* Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA*, 2005;294:3003-3010.
14. FEIGIN VL, ROTH GA, NAGHAVI M *et al.* Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*, 2016;15:913-924.
15. OMS | 7 millions de décès prématurés sont liés à la pollution de l'air chaque année. WHO 2014.
16. YITSHAK SADE M, NOVACK V, IFERGANE G *et al.* Air Pollution and Ischemic Stroke Among Young Adults. *Stroke*, 2015; 46:3348-3353.
17. KULICK ER, WELLENIUS GA, BOEHME AK *et al.* Residential Proximity to Major Roadways and Risk of Incident Ischemic Stroke in NOMAS (The Northern Manhattan Study). *Stroke*, 2018;49:835-841.
18. COLLART P, DUBOURG D, LEVÉQUE A *et al.* Short-term effects of nitrogen dioxide on hospital admissions for cardiovascular disease in Wallonia, Belgium. *Int J Cardiol*, 2018;255:231-236.
19. SHAH AS V, LANGRISH JP, NAIR H *et al.* Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2013;382:1039-1048.
20. BAI L, WEICHENTHAL S, KWONG JC *et al.* Associations of Long-Term Exposure to Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide With Increased Incidence of Congestive Heart Failure and Acute Myocardial Infarction. *Am J Epidemiol*, 2019;188:151-159.
21. WAUTERS A, VICENZI M, DE BECKER B *et al.* At high cardiac output, diesel exhaust exposure increases pulmonary vascular resistance and decreases distensibility of pulmonary resistive vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015; 309:H2137-2144.
22. CAI Y, ZHANG B, KE W *et al.* Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertens*, 2016; 68:62-70.
23. MORDUKHOVICH I, COULL B, KLOOG I *et al.* Exposure to sub-chronic and long-term particulate air pollution and heart rate variability in an elderly cohort: the Normative Aging Study. *Environ Health*, 2015;14:87.
24. LANGRISH JP, LI X, WANG S *et al.* Reducing Personal Exposure to Particulate Air Pollution Improves Cardiovascular Health in Patients with Coronary Heart Disease. *Environ Health Perspect*, 2012;120:367-372.
25. LJUNGMAN PLS, BERGLIND N, HOLMGREN C *et al.* Rapid effects of air pollution on ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*, 2008;29:2894-2901.
26. SHAO Q, LIU T, KORANTZPOULOS P *et al.* Association between air pollution and development of atrial fibrillation: A meta-analysis of observational studies. *Heart Lung*, 2016;45:557-562.
27. MONRAD M, SAJADIEH A, CHRISTENSEN JS *et al.* Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Risk of Incident Atrial Fibrillation: A Cohort Study. *Environ Health Perspect*, 2017; 125:422-427.
28. THIERING E, CYRYS J, KRATZSCH J *et al.* Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAplus birth cohorts. *Diabetologia*, 2013;56:1696-1704.
29. ALDERETE TL, HABRE R, TOLEDO-CORRAL CM *et al.* Longitudinal Associations Between Ambient Air Pollution With Insulin Sensitivity, β -Cell Function, and Adiposity in Los Angeles Latino Children. *Diabetes*, 2017;66:1789-1796.
30. RAJAGOPALAN S, BROOK RD. Air pollution and type 2 diabetes: mechanistic insights. *Diabetes*, 2012;61:3037-3045.
31. BAGRYANTSEVA Y, NOVOTNA B, ROSSNER P *et al.* Oxidative damage to biological macromolecules in Prague bus drivers and garagemen: impact of air pollution and genetic polymorphisms. *Toxicol Lett*, 2010;199:60-68.
32. SHEN M, BIN P, LI H *et al.* Increased levels of etheno-DNA adducts and genotoxicity biomarkers of long-term exposure to pure diesel engine exhaust. *Sci Total Environ*, 2016;543:267-273.
33. WAUTERS A, DREYFUSS C, POCHET S *et al.* Acute exposure to diesel exhaust impairs nitric oxide-mediated endothelial vasomotor function by increasing endothelial oxidative stress. *Hypertens*, 2013;62:352-358.
34. MILLS NL, TÖRNQVIST H, GONZALEZ MC *et al.* Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2007;357:1075-1082.
35. ARAUJO JA, BARAJAS B, KLEINMAN M *et al.* Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res*, 2008;102:589-596.
36. BOURDREL T, BIND MA, BÉJOT Y *et al.* Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis*, 2017;110:634-642.
37. ARGACHA JF, BOURDREL T, VAN DE BORNE P. Ecology of the cardiovascular system: A focus on air-related environmental factors. *Trends Cardiovasc Med*, 2018; 28:112-126.
38. LUCKING AJ, LUNDBACK M, MILLS NL *et al.* Diesel exhaust inhalation increases thrombus formation in man. *Eur Heart J*, 2008;29:3043-3051.
39. ARAUJO JA. Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis. *Air Qual Atmos Health*, 2010;4:79-93.

Revue générale

40. MILLS NL, MILLER MR, LUCKING AJ *et al.* Combustion-derived nanoparticulate induces the adverse vascular effects of diesel exhaust inhalation. *Eur Heart J*, 2011;32:2660-2671.
41. HAWLEY B, L'ORANGE C, OLSEN DB *et al.* Oxidative stress and aromatic hydrocarbon response of human bronchial epithelial cells exposed to petro- or biodiesel exhaust treated with a diesel particulate filter. *Toxicol Sci*, 2014; 141:505-514.
42. KUMMER ASSESSEURS J, HECQ CHRISTOPHE DE BROUWER W. Les particules diesel ultrafines : techniques de mesure à l'émission et à l'immission. 2005.
43. Pollution atmosphérique au benzo(a) pyrène et autres hydrocarbures aromatiques polycycliques (hap) cas de la région Ile-de-France, 2013.
44. KEYTE IJ, ALBINET A, HARRISON RM. On-road traffic emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons and their oxy- and nitro- derivative compounds measured in road tunnel environments. *Sci Total Environ*, 2016;566-567:1131-1142.
45. HU S, HERNER JD, ROBERTSON W *et al.* Emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and nitro-PAHs from heavy-duty diesel vehicles with DPF and SCR. *J Air Waste Manag Assoc*, 2013;63:984-996.
46. RÉCENTS V, CAPVEREA A, LIU Y *et al.* To cite this version: HAL Id: hal-01574966 CAractérisation des Particules des Véhicules Récents et leur Évolution Atmosphérique (CaPVeREA) - Facteurs d'émission des véhicules Euro 6, 2017.
47. DUTCHER DD, STOLZENBURG MR, THOMPSON SL *et al.* Emissions from Ethanol-Gasoline Blends: A Single Particle Perspective. *Atmosphere* (Basel), 2011;2:182-200.
48. MUÑOZ M, HEEB NV, HAAG R *et al.* Bio-ethanol Blending Reduces Nanoparticle, PAH, and Alkyl- and Nitro-PAH Emissions and the Genotoxic Potential of Exhaust from a Gasoline Direct Injection Flex-Fuel Vehicle. *Environ Sci Technol*, 2016;50:11853-11861.
49. Lyon, France. Iarc: diesel engine exhaust carcinogenic, 2012.
50. POHJOLA SK, LAPPI M, HONKANEN M *et al.* DNA binding of polycyclic aromatic hydrocarbons in a human bronchial epithelial cell line treated with diesel and gasoline particulate extracts and benzo[a]pyrene. *Mutagenesis*, 2003; 18:429-438.
51. STEINER S, CZERWINSKI J, COMTE P *et al.* Comparison of the toxicity of diesel exhaust produced by bio- and fossil diesel combustion in human lung cells in vitro. *Atmos Environ*, 2013;81:380-388.
52. MARTIN N, LOMBARD M, JENSEN KR *et al.* On-road heavy duty diesel engine particulate matter emissions, composition and cytotoxicity. *Sci Total Environ*, 2017;586:409-418.
53. TRAVISS N. Breathing easier? The known impacts of biodiesel on air quality. *Biofuels*, 2012;3:285-291.
54. MALORNI L, GUIDA V, SIRIGNANO M *et al.* Exposure to sub-10 nm particles emitted from a biodiesel-fueled diesel engine: *In vitro* toxicity and inflammatory potential. *Toxicol Lett*, 2017; 270:51-61.
55. GRIGORATOS T, MARTINI G. Brake wear particle emissions: a review. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2015;22:2491-2504.
56. CHUANG HC, HO KF, LIN LY *et al.* Long-term indoor air conditioner filtration and cardiovascular health: A randomized crossover intervention study. *Environ Int*, 2017;106:91-96.
57. KAROTTKI DG, SPILAK M, FREDERIKSEN M *et al.* An indoor air filtration study in homes of elderly: cardiovascular and respiratory effects of exposure to particulate matter. *Environ Health*, 2013;12:116.
58. DAY DB, XIANG J, MO J *et al.* Combined Use of an Electrostatic Precipitator and a HEPA Filter in Building Ventilation Systems: Effects on Cardiorespiratory Health Indicators in Healthy Adults. *Indoor Air*, 2018;28:360.
59. PÉTER S, HOLGUIN F, WOOD L *et al.* Nutritional Solutions to Reduce Risks of Negative Health Impacts of Air Pollution. *Nutrients*, 2015;7:10398-10416.
60. YORIFUJI T, KASHIMA S, DOI H. Fine-Particulate Air Pollution from Diesel Emission Control and Mortality Rates in Tokyo: A Quasi-Experimental Study. *Epidemiology*, 2016.
61. RICH DQ, KIPEN HM, HUANG W *et al.* Association Between Changes in Air Pollution Levels During the Beijing Olympics and Biomarkers of Inflammation and Thrombosis in Healthy Young Adults. *JAMA*, 2012;307: 2068-2078.
62. KARGARFARD M, SHARIAT A, SHAW BS *et al.* Effects of Polluted Air on Cardiovascular and Hematological Parameters After Progressive Maximal Aerobic Exercise. *Lung*, 2015;193:275-281.
63. KIM H, KIM J, KIM S *et al.* Cardiovascular Effects of Long-Term Exposure to Air Pollution: A Population-Based Study With 900 845 Person-Years of Follow-up. *J Am Heart Assoc*, 2017; 6:e007170.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.