

L'infarctus du myocarde est-il une maladie environnementale?

Jean-François Argacha
Cardiologie, UZ Brussel, VUB

L'objectif de cet article est d'aborder les facteurs environnementaux pouvant influencer la survenue de la maladie coronaire, autant d'un point de vue épidémiologique que physiopathologique. En effet, une multitude de facteurs environnementaux agissent dans l'ombre des facteurs de risque traditionnels (Figure 1). La pollution particulaire est sans aucun doute le facteur environnemental influençant le plus le processus d'artériosclérose coronaire. La détérioration de la qualité de l'air augmente à la fois les risques à long et court terme de développer un infarctus du myocarde. Les vagues de froid augmentent elles aussi l'incidence des syndromes coronariens, mais les conséquences des épisodes caniculaires et du réchauffement climatique global sont encore difficiles à estimer. Vis-à-vis de la pollution sonore, l'exposition au bruit issu du trafic routier et du trafic aérien a montré des effets péjoratifs sur la maladie coronarienne. Les effets de l'exposition aux polluants chimiques d'origine alimentaire, tels que le bisphénol A et les dioxines, ne sont également pas à négliger. Enfin, une exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants semble s'associer à une surmortalité cardiovasculaire au travers d'une artériosclérose prématurée. Pris isolément, chacune des études présentées dans cet article illustre qu'il est grand temps de considérer la maladie coronaire sous un prisme environnemental. Cependant, seule une approche «exposomique», visant à intégrer les effets cumulés de différents facteurs environnementaux, sera à même de prédire le risque cardiovasculaire environnemental propre à un patient.

Pollution de l'air

Définition

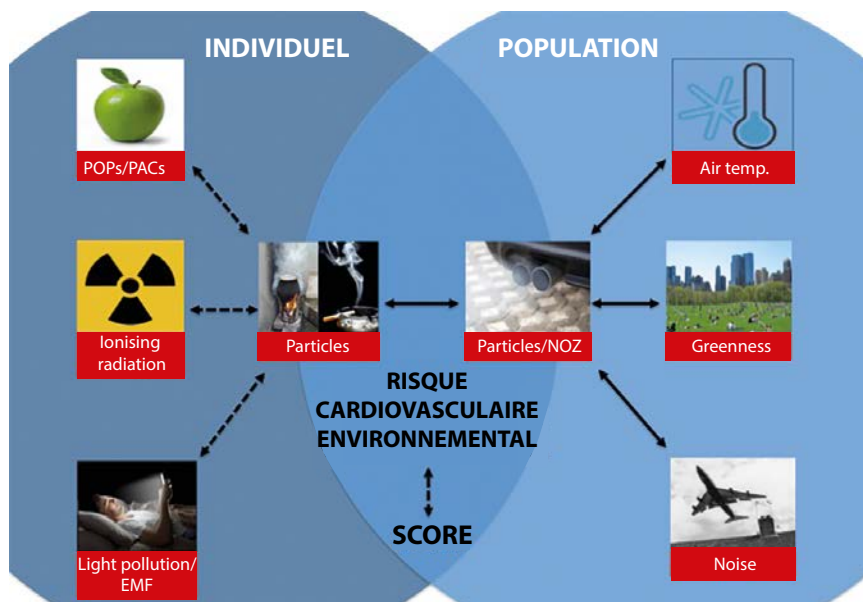
La pollution de l'air est composée de matières gazeuses et de matières particulaires. Les principaux gaz sont les oxydes d'azote (NOx) incluant le dioxyde d'azote (NO₂) et le monoxyde d'azote (NO), le monoxyde de carbone, le dioxyde de soufre, l'ozone ainsi que les composés organiques volatiles et semi-volatiles. Le trafic routier est la principale source de NOx, et le NO₂ est issu majoritairement des motorisations diesel. Les particules sont le plus souvent classées suivant leur taille. On distingue



Jean-François Argacha

les particules dites «grossières» appelées PM 10 (diamètre < 10µm), les particules fines PM 2,5 (diamètre < 2,5µm), et les particules ultrafines, également appelées nanoparticules (diamètre < 0,1µm). Au-delà de leur taille, les particules fines diffèrent surtout de manière qualitative, en fonction qu'elles soient d'origine minérale ou issues de processus de combustion. Ainsi, les particules issues du trafic routier ont un noyau formé d'atomes de carbone pur qui sont coiffés à leur surface par de nombreuses molécules toxiques (hydrocarbures aromatiques polycycliques, métaux dits

Figure 1:
Vue d'ensemble du risque cardiovasculaire environnemental.



Les flèches pleines indiquent des interactions déjà étudiées alors que les flèches en pointillées indiquent une absence de données scientifiques sur l'effet cumulé de ces expositions.

POPs: Polycyclic organic pollutants, PAC: plastic associated chemical.

de «transition» du fait de leur capacité à initier des réactions oxydatives) (1). Dans les métropoles, le trafic routier peut représenter 30 à 40% des émissions de particules et plus de 60% des émissions de dioxyde d'azote (2). De plus, 90% des particules émises par le trafic routier sont dans la gamme des particules fines et ultrafines exerçant une toxicité particulière pour le système cardiovasculaire du fait que, plus les particules sont fines, plus leur surface utile de transport de molécules toxiques est importante.

Données épidémiologiques

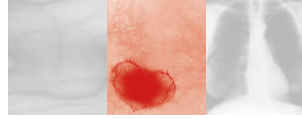
Le dernier rapport de l'Agence Européenne de l'Environnement estime que la pollution de l'air est responsable de 400.000 morts prématurés par an dans l'EU-28, dont 112.000 par cardiopathie ischémique (3). Ces effets coronariens de la pollution de l'air présentent un double visage avec des effets à long termes, et

des effets à court terme. Ainsi, il est fondamental de percevoir la pollution de l'air en tant que facteur de risque agissant sur le long terme, mais également en tant qu'évènement déclencheur de syndromes coronariens.

Sur le long terme, une méta-analyse de 2013 a démontré une augmentation moyenne de 13% de la mortalité cardiovasculaire pour chaque augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la concentration annuelle en $\text{PM}_{2,5}$ enregistrée à l'adresse de domicile (4). **La pollution particulaire n'est pas la seule incriminée, puisqu'il a été observé une augmentation similaire de mortalité cardiovasculaire associée au NO_2** (5). La mortalité par cardiopathie ischémique est la plus impactée (6). De nombreuses études ont mis à l'avant-plan une association entre l'exposition à la pollution de l'air et la survenue à long terme d'infarctus myocardique. Une vaste

étude prospective européenne a récemment démontré une augmentation de 12 et 13% du risque d'infarctus pour chaque augmentation annuelle de respectivement 10 et $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ en PM_{10} et $\text{PM}_{2,5}$ (7). Cette étude a par ailleurs démontré que cette augmentation du risque était présente même pour des concentrations en polluant en dessous des normes européennes. De nombreuses études ont également établi qu'une exposition sur plusieurs années à la pollution de l'air augmente le risque d'athérosclérose, et notamment le risque de calcification coronarienne (8). Les **polluants du trafic routier** sont les principaux incriminés dans le développement de l'artériosclérose. En effet, le risque d'avoir un score coronaire calcique élevé était augmenté de 63% et 34% chez les personnes habitant respectivement à moins de 50m, et entre 50 et 100 mètres d'un axe routier majeur comparativement à celles habitant à plus de 200m (9).

Sur le court terme, les pics de pollution sont également associés à une augmentation du risque d'infarctus myocardique (10). Une méta-analyse passant en revue les différents facteurs pouvant être à l'origine du déclenchement d'un processus d'infarctus myocardique, a démontré que l'exposition à la pollution de l'air et au trafic routier sont, à l'échelle de la population, les principaux facteurs déclenchants d'infarctus du myocarde (11). Concernant plus spécifiquement l'augmentation du risque d'infarctus STEMI, une étude menée en Belgique a prouvé que chaque augmentation de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ en $\text{PM}_{2,5}$ était associée, dans les 24h suivantes, à une augmentation du risque de 2,8% de survenue d'un infarctus myocardique. De manière encore plus marquée qu'avec la pollution particulaire, une augmentation en NO_2 de $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ était quant à elle associée à une augmentation du risque de STEMI de 5,1% (12). Les mêmes investigateurs ont



CARDIOLOGIE

également observé une diminution de 26% des admissions pour infarctus STEMI en Belgique durant la période de confinement liée à la pandémie du Covid-19 (13). Cependant, même si la qualité de l'air observée durant cette période de moindre trafic routier a vu une chute de 32% des concentrations de NO₂, celles-ci n'étaient pas suffisantes pour expliquer à elles seules l'ampleur de la diminution des admissions pour infarctus STEMI.

Données physiopathologiques

De nombreuses études ont été réalisées chez l'homme et chez l'animal pour comprendre les mécanismes physiopathologiques des effets de la pollution de l'air (Figure 2). L'exposition aux polluants de l'air engendre principalement une **activation du système nerveux sympathique** et une **cascade oxydativo-inflammatoire** dans la paroi vasculaire. Le stress oxydatif généré par la pollution est principalement attribuable aux composés véhiculés à la surface des particules diesel, notamment les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les métaux de transition (14). Cette réaction oxydative va réduire la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO), régulateur clé des principales fonctions endothéliales (15). Les répercussions fonctionnelles de cette dysfonction endothéliale sont bien établies, notamment au niveau des circulations myocardiques et pulmonaires (16, 17). Outre la dysfonction endothéliale, ce stress oxydatif va entraîner une altération des lipides et des lipoprotéines circulantes, favorisant l'oxydation des LDL et altérant les capacités anti-oxydantes des HDL (18). Les LDL oxydés pourront ainsi activer les cellules endothéliales et migrer plus facilement dans l'espace sous-endothélial. Enfin, comme démontré par l'élévation des molécules d'adhésion pro-inflammatoire, le recrutement des monocytes circulants, leur diapédèse et leur différenciation en

macrophages spumeux sont facilités par l'exposition à la pollution diesel (19). La pollution de l'air induit aussi des lésions endothéliales par apoptose cellulaire (20), la dégradation des protéines de jonction intercellulaire (21), ainsi qu'une diminution du niveau circulant de cellules endothéliales progénitrices (22). L'exposition aux particules fines s'accompagne enfin d'une élévation de l'interleukine 6, qui conduit à une augmentation du fibrinogène, du facteur VIII et du facteur tissulaire (23). Ainsi, **en exerçant à la fois un stress oxydatif endothélial, une réaction inflammatoire vasculaire et des effets pro-agrégants, l'exposition à la pollution de l'air a la capacité d'initier des processus athéro-thrombotiques tels que l'infarctus du myocarde.**

Température de l'air

Données épidémiologiques

Les effets des changements de température et d'humidité de l'air sont connus depuis l'antiquité. Il existe une saisonnalité de la mortalité cardiovasculaire qui est plus marquée en hiver. Au niveau de la mortalité cardiovasculaire, une étude néerlandaise retrouve une courbe en V, caractérisée par une réaugmentation de la mortalité de 1,86% et de 1,69% pour des variations à la hausse ou à la baisse de 1°C autour d'un point de température optimale observé à 16,5°C. Après ajustement pour les infections respiratoires hivernales, une étude menée dans 48 villes américaines a démontré que la mortalité cardiaque augmente de 1,6% quand les températures chutent de 0 à -5°C (24). Vis-à-vis des infarctus du myocarde, l'étude MONICA, qui a suivi plus de 254.000 hommes pendant 10 ans, a démontré qu'une diminution de 10°C de la température de l'air était associée à une augmentation de 13% des infarctus du myocarde, essentiellement dans les groupes les plus âgés (25). Une étude

menée en Belgique a démontré qu'une réduction de 10°C augmente le risque de 8% d'infarctus STEMI. Ces effets des températures froides diffèrent tout de même selon les régions, et sont plus marqués dans les régions à climat chaud. En Sibérie par exemple, des températures extrêmement basses de -48°C ne semblent pas affecter la mortalité coronaire, alors que les effets de périodes de refroidissement sont marqués dans les régions méditerranéennes (26, 27). Le changement climatique se caractérise par des vagues de froid et des épisodes caniculaires de plus en plus répétés et de durée de plus en plus longue. Il y a encore peu d'études scientifiques propres à l'analyse des effets de ces périodes de changements brutaux de température sur la mortalité cardiovasculaire et les syndromes coronariens aigus. Une méta-analyse des 23 essais disponibles a retrouvé un effet très net des vagues de froid, avec une augmentation de 13% des infarctus dans les 3 jours suivants (28). En revanche, les épisodes caniculaires n'étaient pas associés à une recrudescence des syndromes coronariens aigus mais à une augmentation de leur mortalité intra-hospitalière. Les potentiels effets cardiovasculaires du réchauffement climatique global sont encore moins documentés. **Deux théories s'affrontent: le scénario optimiste considère que le réchauffement climatique global devrait diminuer la mortalité cardiovasculaire liée aux températures froides; alors que le scénario pessimiste considère que les variations de plus en plus extrêmes des températures devraient l'aggraver.**

Données physiopathologiques

Différents mécanismes expliquant les effets coronariens de l'exposition au froid ont été proposés (Figure 2). La transduction des effets du froid s'effectue essentiellement par les thermorécepteurs cutanés et pul-

monaires. Les thermorécepteurs les plus sensibles sont ceux de la peau du visage et de la muqueuse nasale. L'exposition au froid génère un état pro-adrénergique caractérisé par le relargage de catécholamines surrénaliennes. Cette réaction orthosympathique est probablement liée à la convergence d'afférences sensibles vers les structures régulatrices centrales de l'équilibre sympatho-vagal (29). En conséquence, le froid entraîne une vasoconstriction périphérique qui va influencer indirectement la circulation centrale par des changements de réflexion de l'onde de pouls. En état de vasoconstriction périphérique, l'onde de pouls incidente émise par la systole cardiaque «rebondit sur le mur artériolaire» de manière plus précoce et plus intense (30). L'onde réfléchie vient alors renforcer la partie systolique de l'onde incidente au détriment de sa partie diastolique. Ces altérations de la pression centrale augmentent

le travail myocardique et diminuent la pression de perfusion sous-endocardique. Ceci survient alors que, dans le même temps, le froid augmente la viscosité sanguine et les concentrations de fibrinogène par des effets diurétiques responsables d'une hémococoncentration. Les mêmes phénomènes d'hémococoncentration ont été rapportés lors des expositions à la chaleur.

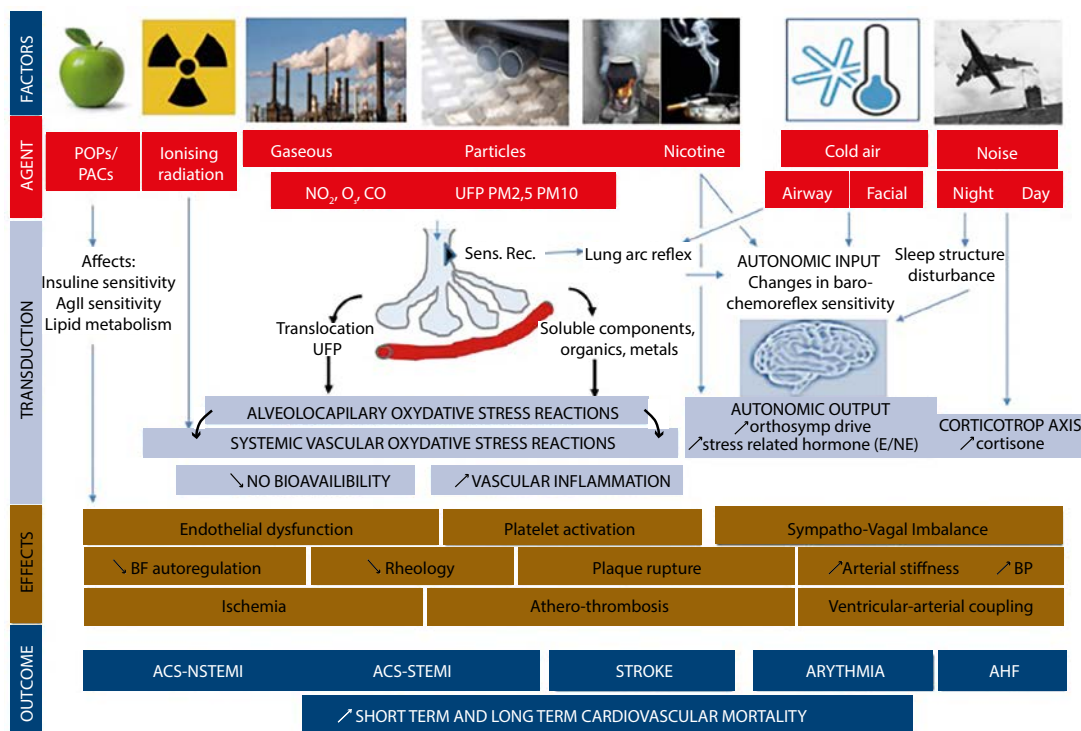
Pollution sonore

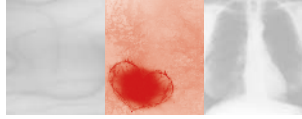
Définitions

Il existe différentes sources de bruit environnemental mais les effets cardiovasculaires du bruit sont surtout associés au bruit en provenance du trafic routier et aérien. Le bruit est exprimé en décibels à l'aide d'une échelle logarithmique pour mesurer les niveaux de pression acoustique (SPL). Après pondération de la sensibilité de l'oreille humaine à différentes fréquences sonores, le bruit est exprimé en SPL moyen

pondéré (LAeq). L_{Night} désigne le LAeq pendant les heures de nuit. L'indice LDN (niveau jour-nuit) correspond à un LAeq sur une période de 24h avec une pénalité de 10dB pour l'exposition au bruit nocturne. L'indice LDEN (niveau jour-soir-nuit) est de nature très similaire au LDN, mais avec une pénalité supplémentaire de 5dB pour la période du soir. L'OMS considère que 30% de la population européenne est exposée à un L_{Night} supérieure à 55dB (31). Cependant, l'exposition personnelle à la pollution sonore est complexe et ne peut être uniquement réduite à un niveau sonore. D'autres caractéristiques acoustiques sont importantes, telles que le spectre de fréquences, le cumul de différentes sources et certains paramètres psycho-acoustiques. En effet, pour un même niveau de décibels, différentes sources de bruit peuvent produire des effets individuels différents et générer des courbes exposition-réponse différentes

Figure 2: Physiopathologie globale des influences environnementales sur le risque de mortalité cardiovasculaire.





CARDIOLOGIE

(32). Certaines études suggèrent ainsi que pour un même niveau de dB, le bruit du trafic aérien serait plus dérangeant que le bruit du trafic routier (32).

Données épidémiologiques

La gêne induite par le bruit est un facteur environnemental important influençant la santé cardiovasculaire (33). Le rapport de l'OMS de 2018 pour la région européenne indique que **le risque de cardiopathie ischémique augmente continuellement pour des niveaux de bruit de la circulation routière à partir d'un LDEN d'environ 50dB** (34). Au-dessus de ce seuil, l'association entre le bruit du trafic routier et l'incidence de la maladie coronaire semble suivre une relation linéaire (35). Indépendamment des concentrations en polluants à l'adresse résidentielle, vivre plusieurs années à proximité d'un axe routier majeur augmente significativement la mortalité cardiovasculaire (36). Ainsi, une étude prospective démontre que vivre à moins de 50m d'un axe routier augmente de 38% la mortalité cardiovasculaire comparativement au fait d'habiter à plus de 500m, et ce, malgré la prise en compte de facteurs confondants tel que le statut socio-économique (37). L'étude Heinz-Nixdorf Recall a examiné le score de calcification de l'aorte thoracique (TAC) en fonction des niveaux d'exposition à la pollution atmosphérique et au bruit de la circulation (36). Cette étude portant sur plus de 4.200 participants a démontré qu'une surexposition au bruit de la circulation pendant la nuit était associée à un score calcique aortique plus élevé. Chaque augmentation de 5dB du niveau de bruit nocturne était associée à une augmentation de 3,9% du score calcique aortique, et ce y compris après ajustement pour le niveau d'exposition aux particules fines. Cette étude suggère donc un effet indépendant de l'exposition nocturne au bruit issu de la

circulation routière sur la survenue d'une artériosclérose préclinique. Une méta-analyse de 14 études sur la relation entre le bruit de la circulation routière a rapporté une augmentation de 8% de la prévalence de la maladie coronaire pour une augmentation de 10dB dans la plage de LDEN allant de 53 à 78dB (37). Une autre méta-analyse de 10 études portant cette fois-ci sur la relation entre le bruit en provenance du trafic aérien et la prévalence de la maladie coronaire a retrouvé des résultats comparables avec une augmentation de 6% pour chaque augmentation de 10dB dans la plage LDEN entre 48 à 68dB (35). Une vaste étude de cohorte réalisée en Suisse, portant sur la population vivant à proximité d'un aéroport, a observé une tendance à l'augmentation de la mortalité par infarctus du myocarde lorsque les personnes étaient exposées à un LDN \geq 60dB (38). Toutefois, ces effets du bruit en provenance du trafic aérien n'atteignaient le seuil de significativité statistique que pour les personnes qui avaient vécu dans le même endroit pendant au moins 15 ans. Dans une autre étude réalisée sur la population vivant à proximité de l'aéroport d'Heathrow, une augmentation de 21% de la prévalence de la maladie coronarienne a été observée chez les personnes vivant dans les zones où les niveaux de bruit des avions pendant la journée étaient les plus élevés (> 63 dB vs ≤ 51 dB) (39).

Données physiopathologiques

Relativement peu d'études ont examiné les mécanismes sous-tendant les effets vasculaires de la pollution sonore et tenté de déterminer pourquoi l'exposition au bruit nocturne semble exercer un effet particulièrement délétère sur le système cardiovasculaire (40). Une étude a examiné sur un groupe de 75 volontaires sains les effets endothéliaux d'une exposition à un bruit nocturne de trafic aérien de 60dB,

reproduit en laboratoire à l'aide de haut-parleurs (41). La fonction endothéliale de l'artère brachiale a diminué à mesure que l'exposition au bruit augmentait. En outre, l'effet du bruit était plus prononcé lors d'une deuxième exposition, suggérant un effet cumulatif des expositions répétées au bruit. Dans un petit sous-groupe de cette étude, la vitamine C a pu inverser le dysfonctionnement endothélial induit par le bruit, suggérant l'implication d'une réaction vasculaire oxydative dans les effets endothéliaux du bruit. Une étude similaire, mais réalisée chez 60 patients présentant un risque élevé de maladie coronarienne, a reproduit les mêmes résultats (42). Ces modifications de la fonction endothéliale artérielle liées au bruit ont été initialement attribuées à la libération d'hormones de stress, capables d'agir directement sur la surface endothéliale. En effet, le bruit nocturne est suivi d'une réponse de stress caractérisée par une libération de catécholamines et par un **déséquilibre du système nerveux autonome au profit du tonus orthosympathique (Figure 2)**. Les effets sympathomimétiques de l'exposition au bruit sont probablement déclenchés indirectement par le système limbique dans le cadre d'une réaction émotionnelle secondaire à l'inconfort perçu. Une autre possibilité est une interaction physiologique non consciente, mais plus directe, entre le système auditif et les structures de régulation centrale du système nerveux autonome (32). Comme précédemment décrit avec le froid, la projection de certaines afférences sensibles ou sensorielles sur des structures régulatrices de l'homéostasie cardiovasculaire (baroréflexe, chemoréflexe) pourraient être impliquées dans la genèse des effets cardiovasculaires du bruit, y compris lors des expositions à des niveaux de bruit relativement faibles (29, 43). Outre les réactions sympathiques, des études animales sug-

gèrent également une libération de cortisol et une augmentation des marqueurs inflammatoires lors de l'exposition au bruit (40).

Pollution d'origine alimentaire

Définitions

En raison de leur bioaccumulation dans la chaîne alimentaire, les aliments sont une source majeure d'exposition à des contaminants chimiques (44). Une caractéristique majeure de ce type de pollution concerne sa rémanence biologique du fait de la résistance de ces molécules à la transformation ou à la dégradation. Il y a 2 grandes catégories de polluants alimentaires: les POP (polluants organiques persistants), tels que les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines, le polytetrafluoroéthylène (teflon) et les pesticides; et les PAC (produits chimiques associés au plastique), tels que le bisphénol A et les phtalates.

Parmi les POP, le dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT) est sans doute le pesticide le plus controversé, suite à sa large utilisation agricole dans les années 60. Les dioxines se présentent quant à elles sous la forme d'un mélange complexe de différentes molécules dont la tétrachlorodibenzodioxine (TCDD), qui est sans doute le membre le plus toxique de cette famille. **Plus de 90% de l'exposition humaine aux POP provient des aliments, principalement au travers de la viande, des produits laitiers, du poisson et des crustacés** (45). En 2004, la Convention de Stockholm sur les POP a été ratifiée pour réduire l'exposition environnementale et humaine aux POP (46). Conformément à une recommandation de l'OMS, l'exposition aux POP est actuellement monitorée par des échantillonnages effectués dans les banques de lait maternel. Une récente analyse mondiale de cette base de données a montré que les niveaux les plus élevés d'exposition au PCB sont observés en

Europe (47). Une étude réalisée aux Pays-Bas, pays touché par des crises répétées de contamination alimentaire aux dioxines, montre que 8% de la population est exposée à des niveaux d'ingestion supérieurs à l'apport hebdomadaire considéré comme acceptable pour les dioxines (48).

En ce qui concerne les PAC, le bisphénol A (BPA) est un produit chimique utilisé principalement comme monomère dans la production de plastique polycarbonate et de résines époxy. Une étude d'évaluation de l'exposition humaine a montré que le BPA est présent à des niveaux détectables dans l'urine de plus de 90% des individus de la population américaine (49). D'autres polluants alimentaires inorganiques exercent d'importants effets sanitaires et comprennent le mercure, le plomb, le cadmium, les nitrates, et l'ammoniac.

Données épidémiologiques

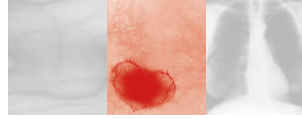
Dans une analyse transversale de l'enquête nationale américaine sur la santé et la nutrition (NHANES) 1999–2002, les concentrations de PCB et de pesticides dans le sérum étaient positivement liées à la prévalence des maladies cardiovasculaires (50). L'étude NHANES 2003–2004 a démontré que les niveaux de BPA dans l'urine humaine étaient également positivement associés à la prévalence des maladies cardiovasculaires, avec une augmentation de 60% par changement d'un écart-type de concentration urinaire en BPA (51). Une analyse plus approfondie de l'étude NHANES 2005–2006 a confirmé ces associations entre les PCB et le BPA et les maladies cardiovasculaires, mais aucune distinction claire n'a été faite entre les différents sous-type d'affections cardiovasculaires, hormis pour le risque d'infarctus du myocarde, qui augmentait de 20% par changement d'un écart-type

de concentration urinaire en BPA (52). Une étude longitudinale de la cohorte EPIC (*European Perspective Investigation of Cancer*) a également évalué les effets du BPA sur le développement de la maladie coronaire et a trouvé une augmentation de 14% de diagnostic incident de coronaropathie par changement d'un écart-type de concentration urinaire en BPA (53). Dans une autre étude, qui utilisait les résultats de l'angiographie coronarienne comme critère d'évaluation principal, une association significative a été retrouvée entre les maladies coronaires pluri-tronculaires et les niveaux plus élevés de BPA urinaires, sans toutefois rapporter d'association significative avec des maladies coronaires mono-tronculaires (54). Enfin, dans une étude de population de personnes vivant à proximité d'un site de déchets contaminés par des POP à New York (55), un sur-risque de 36% de maladie coronaire a été observé.

Données physiopathologiques

(Figure 2)

Les POP ont la capacité d'interagir avec les récepteurs des hormones sexuelles avec des propriétés à la fois agonistes et antagonistes. D'autres récepteurs nucléaires stéroïdiens peuvent également être affectés par les POP. La dioxine interagit avec le récepteur d'hydrocarbure aryle (AhR), qui favorise la production de radicaux libres via l'enzyme CYP1A1 du cytochrome P450 et augmente la 8-hydroxydeoxyguanosine, un produit de l'oxydation de l'ADN (56). Lorsqu'elle est stimulée, cette voie conduit à une activation de la cyclooxygénase 2, qui libère des prostaglandines et des eicosanoïdes, tous deux agissant comme médiateurs de l'inflammation vasculaires (57). Chez les souris exposées au TCDD, une augmentation de la production d'anions superoxydes et une altération de la vasorelaxation dépendante de



CARDIOLOGIE

l'endothélium ont été observées. En plus du dysfonctionnement endothélial médié par la dioxine, l'activation de la voie AhR par le TCDD a augmenté la pression artérielle et induit une hypertrophie cardiaque chez ces animaux (58). L'incubation *in vitro* de macrophages avec du TCDD conduit à une production dépendante de l'AhR de médiateurs inflammatoires et à la formation de cellules spumeuses chargées de cholestérol (59). L'exposition de souris ApoE^{-/-} à la TCDD a également provoqué une accélération de l'artériosclérose via la stimulation par l'interleukine 8 (IL-8) d'un récepteur couplé aux protéines G, appelé CXCR2 (60). Le BPA est qualifié de «perturbateur endocrinien» du fait de ses effets œstrogéniques. Des souris exposées au BPA ont aussi développé une hypertension artérielle, un taux accru d'angiotensine II et un stress oxydatif vasculaire suivie d'une altération de la vasorelaxation dépendante de l'endothélium (61, 62).

Rayonnements ionisants

Définitions

Les rayonnements ionisants transportent suffisamment d'énergie pour ioniser les atomes et rompre les liaisons chimiques de certaines molécules. Ces rayonnements prennent la forme d'ondes électromagnétiques (gamma ou rayons X) ou de particules (neutrons, bêta ou alpha). Les rayonnements proviennent de sources naturelles comme le radon, un gaz naturel émanant de la roche et du sol, ou de sources artificielles. **L'utilisation médicale des rayonnements représente actuellement 98% de la dose reçue par la population en provenance de sources artificielles** (63). Une autre source d'exposition provient des rejets massifs de matières radioactives estimés respectivement à 5.200 et 900 pentaBecquerel, suite aux accidents des centrales nucléaires de Tchernobyl (1986) et de Fukushima (2011).

À l'instar des POC, les radionucléides d'iode, de césium et de strontium s'accumulent dans la chaîne alimentaire. Des doses de rayonnement élevées induisent une variété d'effets non cancéreux, tels que des dommages aux structures de la valve cardiaque, des coronaires, de la carotide et d'autres grandes artères. Une association entre des doses plus faibles (<0,5 Gy) et des maladies circulatoires tardives a été récemment suggérée (64).

Données épidémiologiques

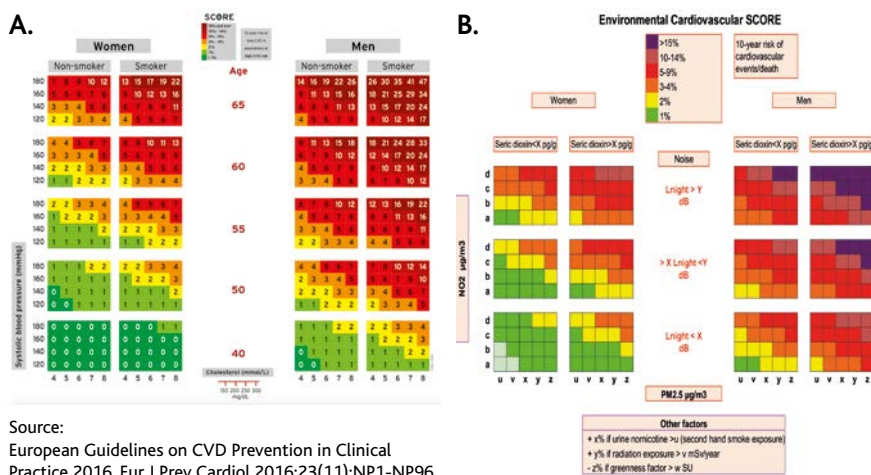
Un excès de risque relatif de maladies non cancéreuses, et en particulier de maladies circulatoires, a été démontré chez les survivants japonais des explosions des bombes atomiques, avec une corrélation claire avec la dose de rayonnement reçue. Dans l'étude Life Span, il a été observé un excès de 17% de maladies cardiaques par Sievert (Sv) d'exposition supplémentaire (65). Dans une méta-analyse récente d'études portant sur les maladies circulatoires dues à l'exposition à des doses faibles de rayonnement ionisants, l'excès de risque de cardiopathie ischémique était de 10% par Sv d'exposition supplémentaire (66). Il est intéressant de noter que cette proportion d'excès de risque de mortalité due aux maladies cardiovasculaires n'est pas un épiphénomène. En effet, ces proportions sont similaires à celles observées avec les cancers radio-induits. Autrement dit, l'exposition aux rayonnements ionisants génère une surmortalité cardiovasculaire comparable dans son ampleur à celle liée aux cancers (67). Le débat sur l'existence d'un seuil d'apparition de ces effets cardiovasculaires liés aux rayonnements est important pour déterminer si ces effets vasculaires sont de nature stochastique, comme l'association entre l'exposition aux rayonnements et le cancer, ou non stochastique, comme l'effet dose-dépendant des rayonnements sur la

peau. Un seuil de 500mSv pour l'apparition de maladies circulatoires radio-induites serait compatible avec les données épidémiologiques. Cependant, une méta-analyse d'études portant sur des doses cumulées < 500mSv, ou de faibles débits de dose < 10mSv par jour, a rapporté une relation dose-risque de mortalité cardiovasculaire déjà présente pour des expositions à faibles doses (66). Par conséquent, la relation dose-réponse des effets cardiovasculaires des rayonnements est compatible avec une relation linéaire sans seuil, et serait de l'ordre d'une augmentation du risque d'environ 14% par Sv (65).

Données physiopathologiques

Une relation causale entre l'exposition à de faibles doses de rayonnements et la survenue de la maladie coronarienne est étayée par des études *in vitro*, et quelques études de recherche animale (**Figure 2**) (68). Ainsi, un phénotype inflammatoire est exprimé par les cellules endothéliales exposées à une dose > 0,5Gy avec une surexpression transitoire de molécules d'adhésion telles que la E-sélectine, l'ICAM-1 et de cytokines, dont l'IL-6, l'IL-8 et le TGF- β (69, 70). De plus, les cellules endothéliales irradiées libèrent du facteur von Willebrand qui peut favoriser une réaction pro-thrombotique (71). L'artériosclérose radio-induite a été confirmée chez la souris APOE^{-/-} par une irradiation locale de leurs artères carotides avec une dose unique de 14 Gy (72). Cette irradiation a provoqué une apparition plus précoce et une croissance plus rapide des plaques artériosclérotiques dans les vaisseaux irradiés. Chez l'humain, la perfusion myocardique a été étudiée chez des femmes après une radiothérapie du cancer du sein et a révélé des inhomogénéités de perfusion myocardique, suggérant un dysfonctionnement endothélial de la microcirculation myocardique (73).

Figure 3:
Finalité de l'approche exposomique: l'évaluation du risque cardiovasculaire environnemental.



La figure 3 B est un fac-similé du risque Score de maladie cardiovasculaire mais transposé à une évaluation du risque cardiovasculaire environnemental.

De la nécessité d'une approche exposomique

L'évaluation du profil de risque cardiovasculaire d'un patient repose naturellement sur l'intégration des influences cumulées du tabagisme, du cholestérol, de l'hypertension et du diabète. Cette approche multiparamétrique se fait traditionnellement à l'aide d'échelle de risque comme l'échelle Score de la Société Européenne de Cardiologie (Figure 3A). Une approche du même type est évidemment nécessaire pour analyser l'influence globale des facteurs environnementaux sur la santé cardiovasculaire. En effet, la réalité écologique veut que chaque individu est exposé à un «cocktail» de produits chimiques, de particules fines, de pollutions sonores et d'ondes électromagnétiques. Or, la plupart des études qui ont été présentées dans cet article ont étudié l'effet propre d'un polluant sur la maladie coronarienne. Une telle approche scientifique ne correspond pas à la nature multifactorielle

de la pollution et ne questionne pas la possibilité d'une interaction entre les polluants. De plus, il existe probablement une vulnérabilité de certaines populations aux effets de l'environnement en raison de facteurs de risque préexistants ou de facteurs socio-économiques. Une approche statistique tenant compte à la fois, de la nature multifactorielle des polluants, et de la possible prédisposition de certains patients, est nécessaire afin d'aboutir à une évaluation du risque cardiovasculaire environnementale (Figure 3B). Cependant, la tâche est extrêmement complexe. En effet une telle approche «exposomique» nécessite un échantillon d'étude de grande dimension, qui requiert de travailler avec des outils statistiques dédiés. En effet, la plupart des études actuelles se basent sur des statistiques inférentielles «classiques», en utilisant des modèles linéaires pour décrire les effets d'un polluant donné. Une telle approche est vite limitée dans une analyse «multi-polluants» par des

phénomènes de colinéarité liés aux fortes corrélations qui existent entre les polluants. Par exemple, les polluants particulaires augmentent en période de froid et il est donc difficile de séparer les effets du froid de ceux des polluants particulaires. De même, les expositions aux bruits du trafic routier et aux polluants de l'air étant liées les uns aux autres, l'analyse de leurs effets propres sur la maladie coronaire est limitée par les modèles actuels.

L'étude EMIR (*Environmental Myocardial Infarction Risk*) est une étude Belge qui a l'ambition de réaliser une approche exposomique du risque d'infarctus STEMI, NSTEMI et Tako-Tsubo. Cette étude portera sur l'ensemble de la population belge sur une période de 6 ans, et explorera les effets propres et conjoints de 4 facteurs environnementaux agissant à l'échelle de la population: la température de l'air, la pollution de l'air, l'exposition au bruit et le degré de végétalisation de l'habitat. La complexité inhérente à cette étude réside dans le fait qu'elle nécessite de modéliser le «biotope» de chaque patient, autrement dit son niveau d'exposition à ces 4 facteurs environnementaux à son adresse de vie. Un flux de données sécurisé et anonymisé a été conçu par Healthdata (Sciensano), afin de répondre aux exigences du Règlement Général de Protection des Données de l'Union européenne. L'approche statistique proposée sera innovante, en proposant d'appliquer des techniques de «machine learning» pour analyser quelles associations de facteurs environnementaux, médicaux et sociaux sont les plus à même d'expliquer la survenue de syndromes coronariens aigus.

Références sur www.vcp-bhl.be