

Pollution et rhumatismes inflammatoires

Professeur christian roux

En France entre 2016 et 2019*:

Près de 40 000 décès annuels attribuables à l'exposition aux **PM_{2,5}**

Près de 7 000 décès attribuables à l'exposition au **NO₂**



Polluants primaires et secondaires

Dans le monde (OMS) :

Millions de morts et d'années de vies perdues en bonne santé chaque année.

« la plus grande menace environnementale sur la santé humaine »

Association causale entre PM2.5 et mortalités toute cause, et infection respiratoire, BPCO, Infarctus du myocarde, cancer pulmonaire et AVC.

Impact économique majeur (la perte de travail + le coût indirect sur la santé : hospitalisation/ décès)

En 2013 : l'exposition au PM2.5 serait la cause de la perte de 143 milliards de dollars de revenus.

Plus de la moitié des décès prématurés dus à l'exposition aux particules fines pourrait être évité si les niveaux recommandés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) étaient atteints.



3. Pollution atmosphérique et rhumatisme inflammatoire

Polyarthrite rhumatoïde (PR)

Généralités :

Rhumatisme inflammatoire chronique, évoluant par poussées, favorisés par un terrain génétique et des facteurs environnementaux.

Maladie systémique avec manifestation articulaire.

Lésion élémentaire de base : la synovite : inflammation de la membrane synoviale

Ac anti CCP (ou ACPA) : très spécifique, impliqué dans la pathogenèse, encore non complètement élucidé, présent environ 10 ans avant la PR clinique

Anomalies de l'immunité à médiation cellulaire, avec activation des lymphocytes

Pathogenèse (1)

Phase de pré- PR : auto-tolérance initiale, réversible, asymptomatique

- *ACPA + (sang, les alvéoles et au niveau histologique)*
- *Diminution des capacités vitales, présence de bronchectasies, un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire*

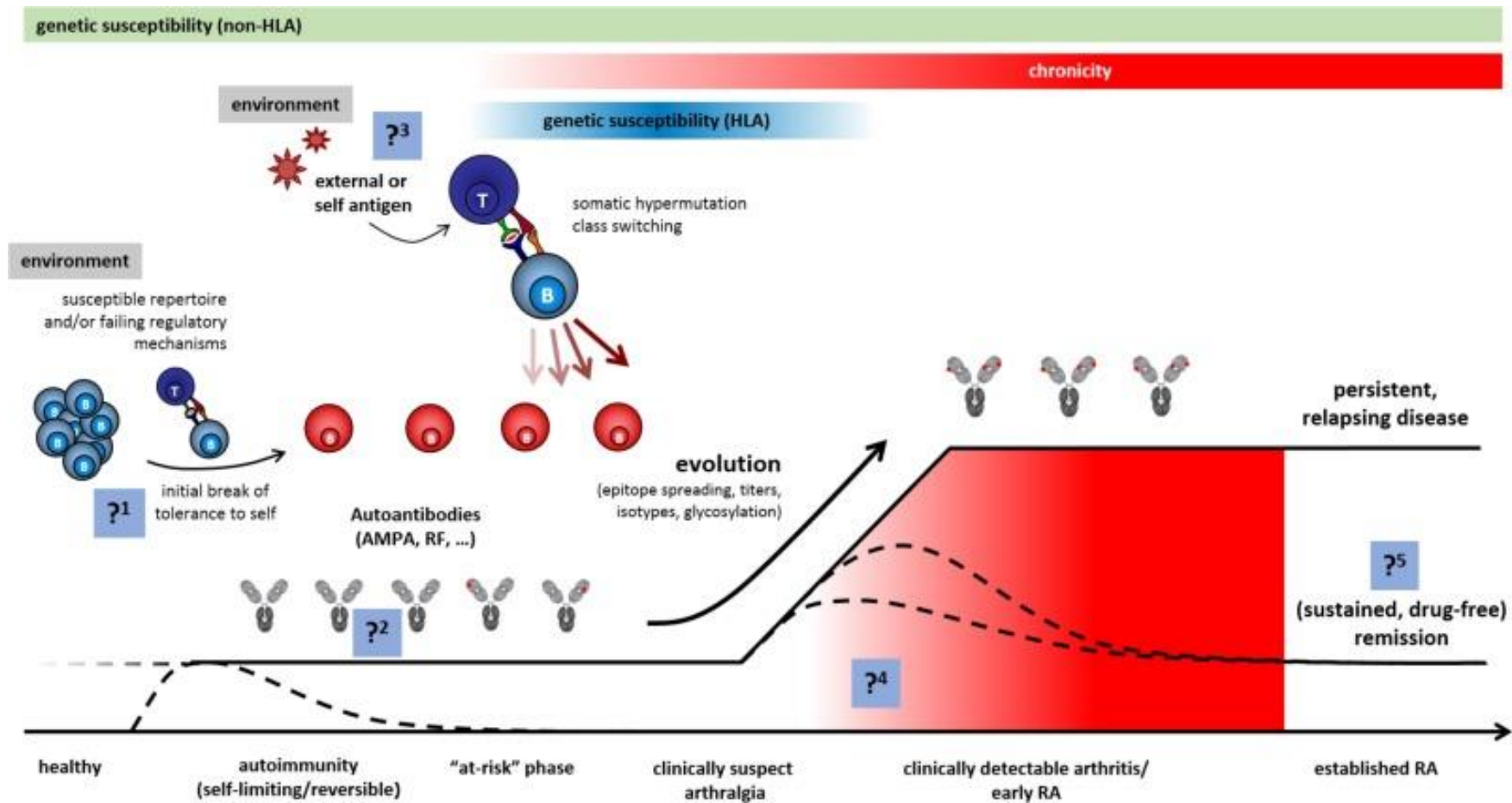
Pathogenèse (2)

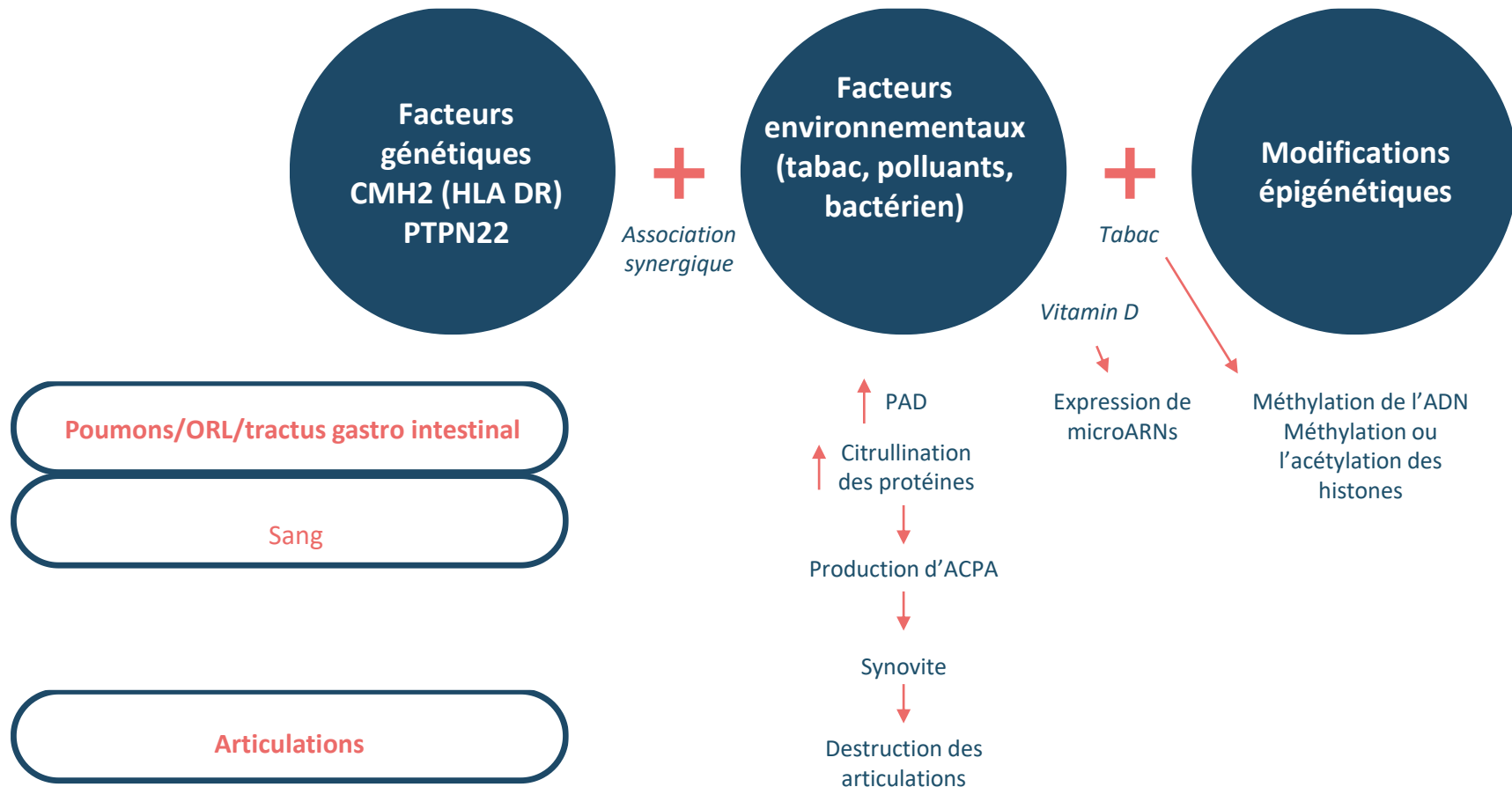
3 facteurs favorisant l'auto-immunité, et pouvant par la suite entraîner une rupture de tolérance :

Prédisposition génétique : Loci de risque génétique prédisposant au développement de la PR : HLA DR 1 et 4, PTPN22

Facteurs environnementaux : tabac, bactéries, le silice et polluants atmosphériques ?

Modifications épigénétiques : Méthylation de l'ADN, Méthylation ou l'acétylation des histones, Expression de microARNs





Spondylarthrite ankylosante (SpA), rhumatisme psoriasique (Rhum pso)

Rhumatismes inflammatoires chroniques, appartenant à la famille des spondylarthropathies, évoluant par poussées, d'origine multifactorielle, avec manifestation articulaire centrale et périphérique, pouvant être associés à des atteintes extra articulaires (cutané, oculaire, digestif, cardiaque)

gène HLA B27 : forte association RR > 200

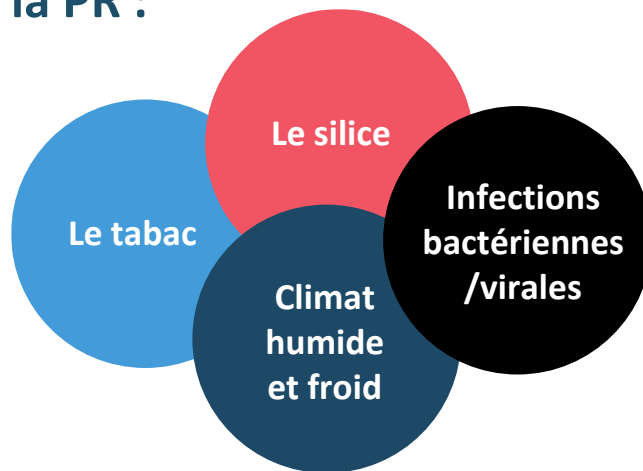
Pathogénèse non totalement comprise, 5 hypothèses existent avec rôle centrale de l'allèle HLA B27 :

1. Peptides arthritogènes
2. la réponse aux protéines non pliées
3. la formation d'homodimères HLA-B*27
4. le mauvais fonctionnement des aminopeptidases du réticulum endoplasmique
5. l'inflammation et la dysbiose intestinales.

-> la pollution atmosphérique pourrait rentrer en jeu, en favorisant plusieurs de ces hypothèses.

Polyarthrite rhumatoïde et pollution

**Facteurs
environnementaux
connus influençant
l'activité de la PR :**



**Mais aussi la pollution atmosphérique
(PM2.5, PM10, O₃, NO₂) :**

- Rôle néfaste bien identifié dans les pathologies pulmonaires, cardiovasculaires et néoplasiques
- Mais rôle probable aussi dans l'histoire du rhumatisme inflammatoire ? (par initiation ? Facteur de risque de poussées ? Moins bonnes réponses aux traitements ?)
- Beaucoup d'études au sujet de la pollution atmosphérique et PR, mais peu avec la SPA.

Polyarthrite rhumatoïde et pollution

Observations :

- Probablement moins fréquente dans les pays en voie de développement (moins pollués/moins urbanisés)
- PR : zones urbaines > les zones rurales
- Habiter à proximité d'une route (<50 mètres) FDR de développer une PR. (mais Cadmium facteur confondant)
- Pollution atmosphérique derrière tout ça ?

C/ Hypothèses liant pollution atmosphérique et PR : Plusieurs phénomènes impliqués, avec deux intervenants clefs les iBALT, et les récepteurs AhR

- 1/ Phénomène épigénétique
- 2/ Générateur d'auto immunité
- 3/ Stress oxydatif

Définition IBALT

structure lymphoïde tertiaire, lieu de présentation antigénique et donc de la transition d'une réponse immunitaire innée vers une réponse adaptative.

Définition Récepteur AhR

Facteur de transcription, médiateur clé du rôle de l'environnement sur le métabolisme et le système immunitaire. Exprimé par les cellules de langerhans et les cellules T.

1/ Phénomène épigénétique

- 1/ Citrullination par l'intermédiaire d'enzymes (Protein Arginine Deiminase) qui convertissent l'arginine en citrulline
- 2/ Protéines citrullinés présentés par les cellules présentatrices d'Ag (au sein des iBALT) aux cellules T
- 3/ Cellules T interagissent à leur tour avec les cellules B
- 4/ Transformation cellules B en plasmocytes
- 5/ Plasmocytes produisent des ACPA

2/ Générateur d'auto immunité :

- sur le système immunitaire innée :

PM -> afflux rapide et massif de macrophages, et neutrophiles -> sécrétion de TNF, IL1, IL23 et IL17 -> formation des tissus lymphoïde associée aux bronches (iBALT)

- sur le système immunitaire adaptatif :

PM se lie à l'Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) -> augmentation d'IL-17 et expansion des Th17

3/ Stress oxydatif

Grace aux PNN et macrophages

-> altérations protéiques (ADN) -> nécrose cellulaire et d'apoptose

-> phénomène de NETose, spécifiques aux PNN : leur apoptose -> libération d'un « filet » des filaments de chromatines recouverts de protéines issues des granulations -> élévation des taux d'IL-23 et IL17 -> formation des iBALT.

- NETs : capables d'exposer des peptides citrullinés (médiators favorisant le passage d'une réponse immune innée à celle d'une réponse adaptative spécifique d'antigènes ?)

	Polluants concernés	Maladie concerné	Effet
<i>G. Adami et al</i> janvier 2021	PM2.5, PM10, NO2, O3, CO	PR	Poussée augmenté
<i>G. Adami et al</i> juin 2021	PM2.5, PM10, NO2, O3, NO, CO	PR, Rhum pso, Spa	Faible réponse aux biotherapies
<i>G. Adami et al</i> janvier 2022	PM2.5 et PM10	Maladies auto immunes (PR, Connectivites, MICI, rhum pso)	Incidence augmenté
Meta analyse <i>Dongsheng Di et Al</i> 2020	Exposition à long terme de l'O3 et habitation à proximité d'une route PM2.5	PR	Incidence augmenté de PR Association inverse entre exposition à long terme de PM2.5 et le risque de PR
Ho et al juin 2022	PM2.5 et PM10	PR	augmentation de l'incidence de PR
Qian Wu et al 2021	PM2.5, NO ₂	PR	Augmentation des réadmission à l'hospital pour poussée de PR
Jiyoung shin et al 2019	CO, O3	PR	Augmentation de l'incidence PR (risque accru de PR) En revanche association inverse entre NO2 et incidence de PR Pas d'association entre PM 10, SO2 et incidence de PR
Chang Kh et al 2016	PM2.5, NO2	PR	Risque accru de PR pour l'exposition au NO2 Pas d'association significative entre PM2.5 et risque accru de PR, mais taille d'échantillon petite.
Hart et al 2012	PM10, PM2.5 NO2, SO2	PR	pas d'associations entre les polluants atmosphériques et l'incidence de PR (mais taux de PM10 et PM2.5 faible)
Anneclaire J De Roos et al oct 2014	PM2.5 NO2	PR	Incidence de PR augmenté si habitation à < 50m d'une route Pas d'association retrouvé entre PM2., NO2 ou le bruit et incidence de PR
Ingegnoli et al 2021	PM2.5, PM10, NO ₂ et O ₃	PR	Pas de lien significatif entre activité de la PR et l'exposition à court terme

D/ Étude « *Impact de la pollution atmosphérique sur la survenue de poussées (PM2.5 , PM10, O₃ et NO₂) dans les rhumatismes inflammatoires (polyarthrites rhumatoïdes et spondylarthrites) : une étude prospective, monocentrique. »*

Caractéristiques de l'étude (1) :

- Prospective
- Monocentrique (HDJ de rhumatologie CHU de Nice)
- Rhumatisme inflammatoire chronique (PR, SPA, Rhum pso), stable > 3 mois
- Durée du suivi : 6 mois

Caractéristiques de l'étude (2) :

- Nombre de patient envisagés : 200
- Exposition mesurée : Stations de mesures disposées dans tout le département par AtmoSud
- Lieu de travail + lieu d'habitation pris en compte comme lieu d'exposition
- Maladie mesurée par auto-questionnaire et score d'activité de la maladie (DAS/BASDAI)

Critères d'inclusion :

- Patients présentant une PR répondant aux critères ACR/EULAR 2010, ou une spondylarthrite répondant aux critères ASAS
- Patients âgés de plus de 18 ans
- PR, SPA, Rhumatisme psoriasique : stable (pas de modification de traitement de fond ou biologique depuis au moins 3 mois) **et** en faible activité (DAS 28 CRP < 3.2 pour la PR et BASDAI < 4 depuis 3 mois)
- Patient traité par traitement biologique

Critères de non-inclusion

- Patient sans domicile fixe
- Patient prévoyant de déménager dans les 6 mois
- Patient incapable de lire ou comprendre la notice de non-opposition

Objectifs de l'étude :

- **Objectif principal :**

différence d'exposition moyenne aux polluants réglementés selon la survenue ou non d'une poussée de rhumatisme inflammatoire (PR ou SpA) : l'exposition aux polluants sera comparée pour un même patient en période de rémission et en période de poussée.

- **Objectifs secondaires :**

a- relation entre moyenne d'exposition aux polluants réglementés et sévérité (durée de la poussée) des poussées de SPA/PR ?

b- corrélations entre moyenne d'exposition aux polluants réglementés et sévérité sur le plan biologique (élévation de la CRP) ?

Critères d'évaluations :

Critère d'évaluation principal : Survenue d'une poussée (réponse B et/ou C) pour l'objectif principal

Auto- questionnaires : « Durant la semaine écoulée, est ce que votre maladie a connu une poussée ? » 3 réponses possibles :

A : NON

B : OUI entre 1 et 3 jours

C : OUI plus de 3 jours

Critères d'évaluation secondaire : Survenue d'une poussée (réponse B ou C) pour les objectifs secondaires b et c :

Poussée longue (C) en lien avec des concentrations de polluants plus important que pour une poussée courte (B) ?

Poussée longue (C) en lien avec une sévérité biologique (niveau de CRP) plus importante que pour une poussée courte (B) ?

Données recueillis à l'inclusion dans l'étude :

l'âge, le sexe, l'IMC,

la présence d'anticorps anti-peptide citrullinés (ACPA) et les facteurs rhumatoïdes

la présence d'érosion

la présence/absence de l'HLA B27,

la présence d'une sacro-iliite via les images IRM,

la présence/absence de sacro-iliite via les images radiologiques

la durée de la maladie

le niveau de CRP

le type de biothérapie

le lieu d'habitation + lieu de profession,

la présence de comorbidités

le statut tabagique,

l'activité de la maladie lors de l'inclusion et à chaque venue en HDJ évaluée par le DAS 28-CRP ou le BASDAI

À suivre ...

Merci de votre attention

Sources

- [1] Effect of food intake and ambient air pollution exposure on ankylosing spondylitis disease activity, Narjes Soleimanifar et al ,2019, Advances in rheumatology.
- [2] Association between Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Rheumatoid Arthritis in Taiwan: A Population-Based Retrospective Cohort Study When Chao Ho et al, 2022 publié, Int J Environ Res Public Health
- [3] Air pollution as a determinant of rheumatoid arthritis J.Sigaux et al, 2018, la revue du rhumatisme.
- [4] Association between environmental air pollution and rheumatoid arthritis flares. G. Adami et al, 2021, British society for rheumatology
- [5] Environmental Air Pollution Is a Predictor of Poor Response to Biological Drugs in Chronic Inflammatory Arthritides G Adami et al, 2021 American college of rheumatology
- [6] Long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of development of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis Dongsheng Di et al, 2020, Seminar Arthritis and Rheumatism
- [7] Inhalants other than personal cigarette smoking and risk for developing rheumatoid arthritis L.C prisco et al, 2020, curr opin rheumatol
- [8] Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity Kenneth G Saad et Al,1997, *Annals of the Rheumatic Diseases*
- [9] Inhalants other than personal cigarette smoking and risk for developing rheumatoid arthritis L.C prisco et al, 2020, curr opin rheumatol
- [10] WHO global air quality guidelines 2021: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide
- [11] Directive 2008/50/CE du Parlement européen et du Conseil du 21 mai 2008 concernant la qualité de l'air ambiant et un air pur pour l'Europe
- [12] Impact de pollution de l'air ambiant sur la mortalité en France métropolitaine. Réduction en lien avec le confinement du printemps 2020 et nouvelles données sur le poids total pour la période 2016-2019.
- [13] Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review, I.Manisalidis et al 2020, frontiers in public health
- [14] TH17 Immune Response in Patients with Membranous Nephropathy is associated with thrombosis and relapses, Cremoni et al, 2020, Frontiers in rheumatology.
- [15] Association between long-term exposure to air pollution and immune-mediated diseases: a population-based cohort study G Adami et Al, 2022, Rheumatic and musculoskeletal disease.
- [16] Association between traffic-related air pollution and hospital readmissions for rheumatoid arthritis in Hefei, China: A time-series study Qian Wu et al, 2021, Environmental Pollution.
- [17] Association between Exposure to Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis in Adults, Jiyoung Shin et al, 2019, Environmental research and public Health
- [18] Air pollution exposure increases the risk of rheumatoid arthritis: A longitudinal and nationwide study, Chang Kh et al, 2016, Environment International
- [19] Ambient air pollution exposures and risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA case-control study. Jaime E hart et al,2012, Annals of the rheumatic disease.
- [20] Potential Short-Term Air Pollution Effects on Rheumatoid Arthritis Activity in Metropolitan Areas in the North of Italy: A Cross-Sectional Study Francesca Ingegnoli et al, 2021, Environmental research and public Health
- [21] Spondyloarthritis and relationship with physical activity measured using a connected activity tracker: a 3-month study, C. Jacquemin et al, 2017, Rheumatic and musculoskeletal open.
- [22] A Meta-Analysis of Time-Series Studies of Ozone and Mortality With Comparison to the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study Bell et al, 2005, Epidemiology

[23] La polyarthrite rhumatoïde : une physiopathologie mieux connue ? C. Richoz et al 2017 Revue du rhumatisme