

## Microplastiques, nanoplastiques et événements cardiovasculaires

### Coupable ou calomnie ?

Sara Thietart<sup>1,2,3</sup>, Alain Tedgui<sup>1</sup>, Hafid Ait-Oufella<sup>1,2,4</sup>

<sup>1</sup> Université Paris Cité, Inserm U970, Paris centre de recherche cardiovasculaire, Paris, France

<sup>2</sup> Sorbonne Université, Paris, France.

<sup>3</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de gériatrie, Paris, France.

<sup>4</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Saint-Antoine, Service de médecine-intensive réanimation, Paris, France.

hafid.aitoufella@inserm.fr

Produits de dégradation de plastiques relargués dans la nature, les microplastiques et nanoplastiques sont définis comme des particules de taille inférieure à, respectivement, 5 mm et 1 µm. Ils sont présents dans de nombreux consommables, comme l'eau potable, les aliments et les cosmétiques, et peuvent également être inhalés [1]. Ils ont été retrouvés dans divers tissus et fluides humains, comme le placenta, les poumons, le foie, le sang, l'urine, et le lait maternel [1]. Il n'existait jusqu'à présent aucune donnée sur leur impact médical chez l'homme. Des données *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'ils favoriseraient le stress oxydant, l'inflammation et l'apoptose des cellules endothéliales [2]. L'injection intraveineuse de microplastiques et de nanoplastiques chez des souris C57BL/6N augmente, dans l'aorte, l'expression de molécules d'adhérence, comme ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), qui sont impliquées dans le recrutement des cellules immunitaires dans la paroi vasculaire et dans leur transmigration tissulaire [3]. Dans des modèles d'embryon de poisson-zèbre, les nanoplastiques de polyéthylène provoquent des épanchements péricardiques, inhibent l'angiogenèse et favorisent les thromboses [4]. Par conséquent, la toxicité vasculaire des microplastiques et nanoplastiques pourrait favoriser la survenue de maladies vasculaires comme l'anévrisme ou l'athérosclérose.

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique provoquée par l'accumulation sous-endothéliale de lipoprotéines de faible densité (*low density lipoproteins*, LDL). Après oxydation, les

LDL riches en cholestérol déclenchent une réaction inflammatoire locale faisant intervenir principalement les macrophages et les lymphocytes T, ce qui favorise la formation des plaques d'athérome et les complications athérotrombotiques, comme l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral, qui sont les principales causes de mortalité dans le monde [5]. Les LDL oxydées stimulent l'expression de molécules d'adhérence par les cellules endothéliales, ce qui favorise le recrutement des monocytes du sang dans l'*intima*<sup>1</sup>. Ceux-ci se différencient en macrophages, capables d'internaliser de grandes quantités de LDL oxydées et de phagocytter des corps apoptotiques, ce qui entraîne la formation de macrophages spumeux, principaux composants de la plaque d'athérome [6].

Dans la mesure où les microplastiques et nanoplastiques semblent induire un dysfonctionnement endothélial et une réponse inflammatoire locale, la question s'est posée de leur présence dans la paroi vasculaire, et de leur implication dans la physiopathologie des maladies cardiovasculaires athérotrombotiques. Pour tenter de répondre à cette question, Marfella *et al.* ont recherché la présence de microplastiques et de nanoplastiques dans des plaques d'athérome provenant d'artères carotidiennes de patients et excisées chirurgi-

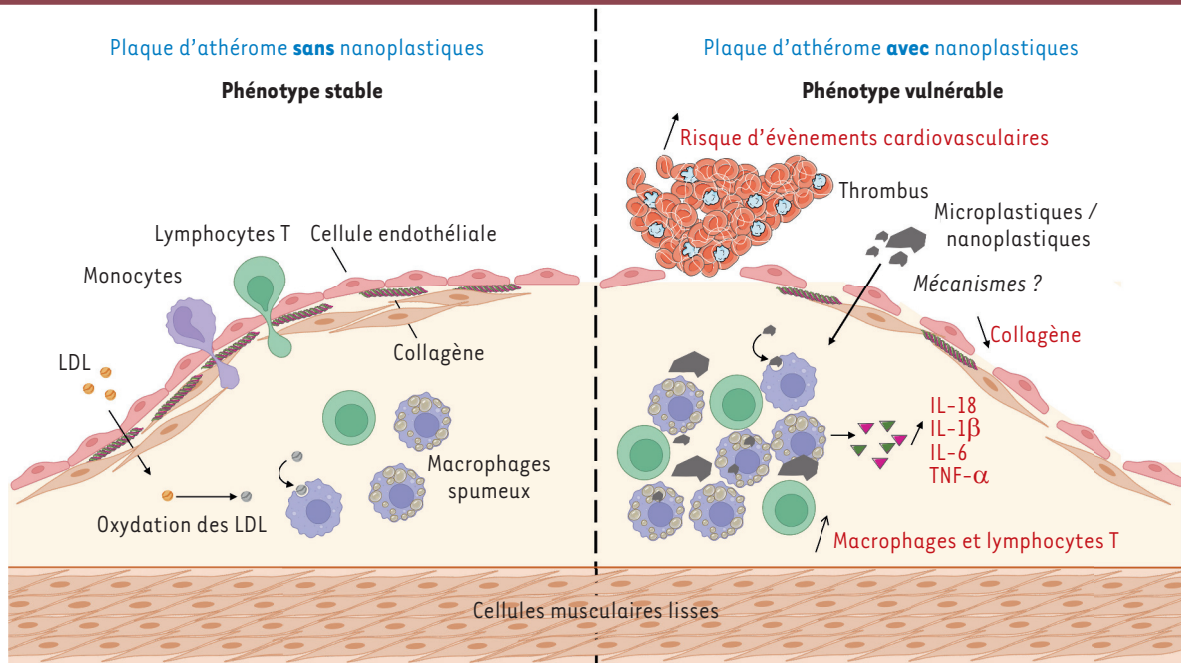
calement [7]. Ils ont ensuite déterminé si la présence de ces particules dans les plaques d'athérome était associée à la survenue d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ischémique, ou de décès de toute cause.

Cette étude, observationnelle prospective multicentrique, a inclus des individus âgés de 18 à 75 ans, traités par endartériectomie<sup>2</sup> pour une sténose serrée (degré d'obstruction ≥ 70 %) de l'artère carotide interne. Onze différents types de microplastiques et nanoplastiques ont été recherchés dans les plaques par pyrolyse + chromatographie en phase gazeuse + spectrométrie de masse, ce qui a permis de quantifier les différents types de ces particules. Les participants à cette étude ont été séparés en deux groupes : un groupe avec la présence de microplastiques ou nanoplastiques dans leurs plaques d'athérome et un groupe sans.

Sur les 257 participants à l'étude, 150 (58 %) présentaient du polyéthylène et 31 (12 %) du polychlorure de vinyle dans leurs plaques d'athérome. Les patients dont les plaques contenaient des microplastiques ou des nanoplastiques étaient plus jeunes, plus souvent de sexe masculin, avec un diabète, une maladie cardiovasculaire, une dyslipidémie, et moins souvent avec une hypertension artérielle, que les patients de l'autre groupe. Les auteurs ont sélectionné aléatoirement 10 patients dont les plaques d'athérome contenaient à la fois du polyéthylène et du polychlo-

<sup>1</sup> La paroi des artères et des veines est composée de trois tuniques dénommées, de l'intérieur vers l'extérieur : l'*intima*, la *media*, et l'*adventice*.

<sup>2</sup> Acte chirurgical consistant à enlever la plaque athéromateuse en la séparant de la paroi de l'artère.



**Figure 1. Impact des microplastiques ou des nanoplastiques sur l'athérosclérose.** Les plaques d'athérome ne contenant pas de microplastiques ou de nanoplastiques sont stables, avec une chape fibreuse riche en collagène. En revanche, les plaques qui en contiennent sont plus vulnérables et associées à un risque accru de thrombose et d'évènement cardiovasculaire. Elles sont également plus inflammatoires et appauvries en collagène. Les cellules endothéliales doivent être anormalement « disjointes » pour laisser passer les nanoplastiques ou les microplastiques à travers leurs jonctions intercellulaires (Figure réalisée en utilisant la banque d'images Servier Medical Art).

rure de vinyle. L'examen de ces plaques par microscopie électronique a révélé la présence de particules à bords irréguliers, situées à l'intérieur des macrophages spumeux, de taille variant entre 1 nm et 1 µm, donc répondant à la définition des nanoplastiques. Les auteurs ont ensuite réalisé des dosages de cytokines pro-inflammatoires dans les plaques contenant ou non des nanoplastiques, et ont constaté des taux plus élevés d'interleukines 18, 1β, et 6, et du facteur de nécrose tumorale α (TNF-α) dans celles qui en contenaient. L'analyse des plaques par immunohistochimie a montré que la présence de ces particules était associée à un phénotype lésionnel plus vulnérable, avec moins de collagène et un plus grand nombre de lymphocytes et de macrophages (Figure 1). Le critère de jugement principal de cette étude prospective, qui combinait infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et mortalité, a été constaté chez 30 patients dont les plaques d'athérome contenaient des nanoplastiques

(20 %), et chez 8 patients dont les plaques d'athérome en étaient dépourvues (7,5 %). Après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels, le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs pour les patients dont les plaques d'athérome contenaient des nanoplastiques était quatre fois supérieur à celui pour les autres patients. Cette étude a donc révélé la présence de nanoplastiques dans les plaques d'athérome d'artères humaines et rapporte l'existence d'une liaison statistiquement significative entre la présence de ces nanoplastiques et le sur-risque d'évènements cardiovasculaires athérotrombotiques, sans pour autant qu'il soit possible de conclure à l'existence d'un lien causal. Certes, il est possible que les nanoplastiques induisent un stress oxydant et une inflammation plus importante, augmentant ainsi le recrutement des macrophages dans la plaque d'athérome et leur apoptose. Cependant, la taille de certaines particules

de nanoplastiques atteignant 1 µm doit nous interroger car les cellules endothéliales sont incapables de transporter des particules supérieures à 70 nm par transcytose [8] (→).

(→) Voir la Nouvelle de A. Tedgui, m/s n° 8-9, août-septembre 2019, page 632

En revanche, l'endothélium recouvrant des plaques d'athérome évoluées devient anormalement perméable, et peut alors laisser passer des particules de plus grande taille, comme les nanoplastiques, à travers les jonctions intercellulaires [9]. On peut donc émettre l'hypothèse que les nanoplastiques présents dans une plaque d'athérome sont un marqueur du degré de la lésion de la paroi artérielle plutôt qu'un agent causal. ♦

**Microplastics and nanoplastics and cardiovascular events: guilty or slander?**

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Kumar R, Manna C, Padha S, *et al.* Micro(nano) plastics pollution and human health: How plastics can induce carcinogenesis to humans? *Chemosphere* 2022 ; 298 : 134267.
2. Zhu X, Wang C, Duan X, *et al.* Micro- and nanoplastics: A new cardiovascular risk factor? *Environ Int* 2023 ; 171 : 107662.
3. Vlacil A-K, Bänfer S, Jacob R, *et al.* Polystyrene microplastic particles induce endothelial activation. *PLoS One* 2021 ; 16 : e0260181.
4. Sun M, Ding R, Ma Y, *et al.* Cardiovascular toxicity assessment of polyethylene nanoplastics on developing zebrafish embryos. *Chemosphere* 2021 ; 282 : 131124.
5. The top 10 causes of death. [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
6. Libby P, Buring JE, Badimon L, *et al.* Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2019 ; 5 : 56.
7. Marfella R, Prattichizzo F, Sardù C, *et al.* Microplastics and nanoplastics in atheromas and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2024 ; 390 : 900-10.
8. Tedgui A. SR-B1 : un transporteur actif des LDL à travers l'endothélium. *Med Sci (Paris)* 2019 ; 35 : 632-4.
9. Lampugnani MG, Dejana E, Giampetro C. Vascular endothelial-cadherin, endothelial adherens junctions, and vascular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2018 ; 10 : a029322.