

Les particules grossières (PM “coarses”) participent-elles à la nocivité des particules et/ou de l’aérosol ambiant ?

Professeur Bernard Festy

L’aérosol atmosphérique ambiant : un complexe sûrement nocif mais difficile à caractériser [1]

La qualité de l’air (QA) constitue une préoccupation environnementale et sanitaire importante et reconnue au travers de la pollution de l’air de nos cités, du changement climatique en cours et de la contamination des milieux intérieurs aux locaux domestiques, professionnels ou publics. La pollution atmosphérique (PA) “ambiante”, la plus ressentie, est caractérisée par un aérosol complexe ; c’est un mélange gazeux et particulaire, très variable dans le temps et l’espace, de substances issues de nombreuses sources anthropiques ou naturelles : nous nous efforçons de le caractériser, faute de mieux, par quelques indicateurs gazeux (SO_2 , NO_2 , CO , O_3), volatils (benzène) ou particuliers (divers indices PM), pour l’essentiel. Au plan des connaissances sanitaires, de notables progrès ont été réalisés ces deux dernières décennies grâce aux approches épidémiologiques ; il en ressort que les niveaux actuels de PA, généralement plus satisfaisants que jadis, ont des effets néfastes à court et long terme, appréciables en mortalité (Mt), en morbidité (Mb), voire au stade infra-clinique et pas seulement dans le domaine pulmonaire, mais aussi cardio-vasculaire, réalité plus récemment acquise. Dans le mélange atmosphérique (“mix”), deux accusés principaux émergent : l’ozone O_3 (surtout en Mb et effets fonctionnels) et les particules (en Mt, Mb et effets fonctionnels), sachant d’ailleurs que des liens existent entre les deux (PM secondaires). Pour O_3 , bon indicateur, semble-t-il, de la PA photo-oxydante (y compris particulaire), on observe une bonne concordance entre

les trois approches classiques : épidémiologie, exposition humaine contrôlée et expérimentation animale. Pour les particules, mélange très évolutif lui même, on dispose d’une quantité impressionnante de données épidémiologiques, mais plus limitée de données expérimentales hormis quelques “modèles” PM, et la concordance entre les trois approches est beaucoup moins convaincante. Pour les trois autres grands indicateurs gazeux, les discordances entre approches sont nettement plus marquées (SO_2 et NO_2) ou les concentrations environnementales sont jugées trop faibles (CO) pour avoir un impact sanitaire, peut être à tort compte tenu des potentialités qualitatives de ce dernier. On se préoccupe assez peu d’autres molécules potentiellement dangereuses : quelques éléments métalliques des PM fines, le benzène parmi les très nombreux COV possibles et les HAP, pour des risques à long terme.

Des particules qui dominent la problématique du risque atmosphérique ambiant

Ainsi constate-t-on une prise en compte, notamment épidémiologique, largement dominante et peut-être excessive, des PM. Ces dernières étant très hétérogènes, on a assisté à une évolution chronologique considérable des indicateurs PM, depuis des indices grossiers vers des indices plus fins, de manière différente aux USA et en Europe ; aux USA, on est passé progressivement des TSP aux PM_{15} , aux SO_4 , aux PM_{10} puis aux $\text{PM}_{2,5}$ voire aux PM_1 ; en Europe, on a été d’emblée plus intéressés par

les PM issues des combustions donc par les fumées noires (FN) et on a évolué lentement vers les PM₁₀, puis les PM_{2,5}, sans se préoccuper beaucoup des SO₄ ; quelques équipes, de part et d'autre, se sont intéressées récemment aux PM ultra-fines et aux dénombrements particulières qui s'ajoutent ainsi aux mesurages en masse. A ce jour, la préférence a été donnée dans le monde entier aux PM_{2,5} : ceci s'explique par des raisons d'ordre physiologique (pénétration profonde dans le système respiratoire) et d'ordre épidémiologique : les effets à court et long terme mettent le plus souvent en cause les PM_{2,5} avec des estimations de risque supérieures, ainsi que les SO₄, selon les grandes cohortes américaines ; cela tient aussi à la taille des particules anthropiques issues des combustions, bien que les PM₁ en soient sans doute un meilleur reflet (mais on y perd en sensibilité gravimétrique). Pour autant, les PM₁₀ sont loin d'être abandonnées, ce qui pose le problème de l'intérêt de leur fraction grossière ou "coarse" (PMc).

Les PMc sont-elles nocives et à quel degré ?

Les PM fines étant jugées essentielles, peut-on se passer de mesurer les PM₁₀ et/ou les PMc, dans un souci de simplification et d'économie, surtout si on est, dans le même temps, tenté par les PM₁ ou les PM ultra-fines ?

La contribution d'Extrapol à cette question

Ce numéro vise à y répondre à partir des données fournies par huit publications de nature épidémiologique, en général récentes : six publiées en 2006 ou 2007 et sept postérieurement à la revue générale de Brunekreef et Forsberg [2] analysée ci-après. Elles s'intéressent, selon les cas, à des effets de Mt, de Mb ou fonctionnels de nature respiratoire ou cardio-vasculaire. Ces huit études ont été réalisées en Chine (une), à Taiwan (deux), en France (une), au Canada (deux) et aux USA (deux) : quatre d'entre elles font appel à une approche écologique temporelle (une de Mt, trois de Mb hospitalière, une étant renforcée par une démarche cas-croisés au Canada) ; les quatre autres sont des études de panel, une portant sur la fonction pulmonaire, trois sur le rythme cardiaque.

Nous laissons évidemment aux équipes d'analystes d'Extrapol la responsabilité de leurs expertises et nous tenterons ultérieurement de placer ces dernières dans un cadre plus large relatif aux PMc, d'une part, et de l'expertise épidémiologique en général, d'autre part.

Indiquons seulement que l'étude chinoise, avec des teneurs élevées de PM, semble confirmer l'absence d'effet sur la Mt par référence aux PM fines. En termes d'hospitalisations, les trois autres études de séries chronologiques (dont une cas-croisés) confirment

l'implication des PMc vis-à-vis des risques respiratoires, voire cardio-vasculaires pour la récente étude française ; les deux études canadiennes, concernant des périodes relativement anciennes, exonèrent le rôle des PM fines mais elles reposent sur de nombreuses évaluations indirectes des niveaux particuliers. Les quatre études de panel, réalisées très récemment mais à faibles effectifs, donnent des indications intéressantes d'effets des PMc sur les fonctions pulmonaire et cardiaque et les mécanismes qui les sous-tendent ; les deux études taiwanaises font appel à des mesurages personnels d'exposition révélant des teneurs relativement élevées de PM : elles mettent en cause à la fois PM_{2,5} et PMc (évaluées par différence), mais sans prise en compte objective des polluants gazeux. Les deux études américaines, enfin, impliquent plus les PMc (ou PM₁₀) que les PM fines au regard de la variabilité du rythme cardiaque, mais sans qu'il soit tenu compte des polluants gazeux, hormis O₃ dans un cas.

D'autres contributions à cette problématique

Ces analyses peuvent être replacées dans un contexte plus large relatif aux PMc. Tout d'abord, il convient de faire référence à l'excellente revue publiée par Brunekreef et Forsberg en 2005 [2]. Ces auteurs font le bilan des données disponibles jusqu'en 2004. Ils considèrent les effets présumés des PMc sur la Mt à court (18 publications) ou long (trois références) terme, sur la Mb à court (13 publications) et long (quatre références) terme et ils individualisent les études se rapportant aux phénomènes météorologiques émetteurs de PMc, tels les tempêtes de sable (sept références). Sans entrer dans le détail de cette revue à laquelle nous renvoyons le lecteur intéressé, les études de séries chronologiques montrent qu'en certains sites, notamment en zones arides, les PMc semblent bien avoir un effet de mortalité indépendant des PM_{2,5} qui, dans la plupart des zones urbaines, se caractérisent néanmoins par des estimations de risque plus élevées. Par contre, les quelques études de cohortes américaines ne montrent pas de lien PMc-Mt à long terme. S'agissant de morbidité respiratoire et, notamment, des sujets souffrant de BPCO ou d'asthme, les PMc semblent responsables d'effets au moins équivalents voire supérieurs aux PM fines ; les observations épidémiologiques suggèrent que les PMc ont des effets adverses pulmonaires susceptibles d'accroître la probabilité d'admissions hospitalières. Elles sont aussi en faveur d'associations entre PMc et admissions pour causes cardio-vasculaires.

Aux USA, dans les zones affectées par des "vents de poussières", des effets de Mt ne sont pas observés dans une étude ; par contre, dans deux études sur les trois disponibles, on observe un accroissement des admissions

ou visites d'urgence pour causes respiratoires les jours d'orage. Ces phénomènes n'ont pu être confirmés en Finlande à l'occasion des émissions de PMc liées au dégel routier de printemps.

Globalement, les auteurs concluent qu'il serait prudent d'accorder une attention particulière aux PMc en termes d'effets, surtout respiratoires, et de réglementation. Cependant, ils restent prudents en rappelant que peu nombreuses sont les études où les PMc ont été mesurées directement (et non par différence, avec le cumul des erreurs d'estimation sur PM_{10} et $PM_{2,5}$) et rares sont celles où les auteurs ont recours à des modèles bi-polluants PM-PM, sachant d'ailleurs que la corrélation PMc- $PM_{2,5}$, bien qu'inférieure à celle PM_{10} - $PM_{2,5}$, reste élevée. Reste enfin à évaluer la représentativité des mesurages d'exposition aux PMc dont l'homogénéité géographique est moindre que celle des $PM_{2,5}$. Rappelons nous aussi que les PMc sont connues pour être beaucoup plus riches en endotoxines que les PM fines [3].

- **Pour notre part** [1], à l'issue d'une vaste analyse de la littérature épidémiologique allant de 1995 à 2006, nous avons constaté, comme Brunekreef et Forsberg, qu'en termes de Mt, on dispose d'une fragile évidence d'un effet PMc, à partir de régions arides ou non des USA, de Mexico et du Canada : mais l'effet disparaît souvent après prise en compte de l'indicateur $PM_{2,5}$. S'agissant de Mb, les études d'admissions hospitalières pour causes respiratoires (COPD ou asthme) montrent un effet des PMc plus marqué ou équivalent à celui des PM fines et on observe quelques associations respiratoires avec les PMc dans des zones sans effet apparent sur la Mt. Les rares études de panel ayant pris en compte les PMc vont dans le même sens d'effets respiratoires. A long terme, on dispose d'une étude chinoise (Zhang *et al*, 2002, citée dans la réf. 2) avec des niveaux très élevés de PM et des études de la cohorte californienne CHS (bronchite et croissance pulmonaire) mais pour lesquelles il n'est pas possible de conclure sur les effets respectifs des $PM_{2,5}$ et PMc.

- **D'autres publications plus récentes** peuvent être citées. L'une se rapporte aux effets des vents de sable à Taiwan [4] ; les hospitalisations pour causes spécifiques sont étudiées de 1995 à 2002 par séries chronologiques et par référence aux indicateurs particuliers et gazeux : divers indicateurs respiratoires ou cardio-vasculaires sont associés aux marqueurs de PA, notamment PMc, sans que les rôles des uns et des autres soient clairement dissociés.

En Turquie [5], une étude cas-croisés bi-directionnelle a porté, à Zonguldak, sur les admissions hospitalières pour causes respiratoires des enfants de moins de 15 ans

par référence aux PM. L'accroissement de ces dernières (les trois fractions classiques) est associé à l'augmentation des hospitalisations pour asthme, rhinite allergique et affections hautes et basses de l'appareil respiratoire et l'effet "asthme" des PMc est plus marqué que pour les PM fines. Un rapport récent [6] d'une étude réalisée à Spokane (Washington, USA) sur la période 1995-2001 apporte, en Mb, quelque évidence d'un effet respiratoire des PMc, mais inférieur à celui des PM fines. Enfin, une étude écologique temporelle de Mb a été récemment réalisée en région parisienne (de 2003 à 2006) par l'Observatoire régional de la santé (ORS) d'Île-de-France : elle porte sur les relations à court terme entre la PA particulière (et NO_2) et les admissions hospitalières ou les visites médicales à domicile ; en cours de publication, elle semble mettre en cause les PMc dans certains des effets sanitaires suivis.

En définitive, force est de constater que l'évidence épidémiologique de la nocivité des PMc n'est pas négligeable mais tout de même un peu fragile par rapport à ce dont nous disposons pour les PM fines. A cette occasion, il n'est pas inutile d'évoquer quelques questions posées à la recherche épidémiologique dans le champ de la PA. Nous les aborderons en trois points.

Quelques éléments de réflexion

1. La complexité de l'aérosol ambiant [1,7]

Les sources de PA sont nombreuses et variées et nous privilégions, peut-être à l'excès, les sources anthropiques de combustion. Les émissions, dans leur grande diversité, sont suivies grâce à des polluants ou indicateurs présumés représentatifs, mais sûrement insuffisants. Les nombreux polluants émis subissent des dépôts, transformations, interactions, bref des évolutions diverses aboutissant à un mélange de polluants primaires et secondaires issus de transformations gaz-gaz et gaz-particules modifiant notablement les profils gazeux et particuliers des immissions. Cette dynamique spatio-temporelle ne peut que retentir sur la nature et l'intensité des expositions humaines. Un exemple évocateur est fourni par les émissions des moteurs thermiques, riches en gaz et particules ultra-fines qui vont progressivement évoluer en termes de nombre, de taille, de propriétés de surface et de composition à distance croissante de la source. N'oublions pas non plus que la distinction des PM par classes de taille repose sur des séparations métrologiques "statistiques" (distributions par diamètres aérodynamiques médians).

Ces quelques évidences visent à nous rappeler les limites qualitatives et quantitatives des quelques indicateurs gazeux et particuliers auxquels nous avons recours

faute de mieux pour surveiller la qualité de l'air : il s'agit de "marqueurs" qui sont loin de représenter complètement le "mix" atmosphérique. De ce fait, il n'est pas sûr qu'ils soient, individuellement ou associés, représentatifs des effets que l'observation épidémiologique détecte globalement à la suite d'une exposition à l'ensemble de l'aérosol, pour les rattacher ensuite, par diverses méthodes, à tel ou tel indicateur du mélange. Ainsi, le recours à des "critères de QA" (au sens américain) individuels, "uni-polluants" (SO₂, NO₂, CO, O₃) ou plus composites (PM) et les valeurs limites qui leur sont attribuées, pour l'essentiel à partir de données épidémiologiques, sont évidemment discutables ; c'est d'autant plus vrai que les actions de contrôle des sources ne peuvent être, le plus souvent que "multi-polluants", notamment s'agissant des combustions (cf. l'exemple des moteurs diesel, avec la "compétition" particules-NO₂).

2. L'apport crucial de l'épidémiologie et ses limites [8-13]

Cette discipline d'observation a beaucoup apporté à la connaissance des effets de la PA ambiante (et autres), surtout à court terme (séries chronologiques, panels), moins à long terme (cohortes, études transversales). Elle met en évidence les effets globaux de l'aérosol et de tout autre facteur de confusion (s'il n'est pas convenablement maîtrisé), d'interaction ou de modification, intéressants en eux mêmes. Si la causalité globale des effets de l'aérosol ambiant ne fait aucun doute, l'attribution spécifique à tel ou tel indicateur de QA (et leur intérêt "prédicteur" d'effet) pose encore problème, même si l'étau se resserre autour des PM et de l'O₃ plus particulièrement. C'est ainsi que, malgré les très nombreuses études de séries chronologiques réalisées dans le monde entier, l'accord ne s'est pas complètement fait autour de la responsabilité spécifique et quasi exclusive des PM, surtout fines : à côté de ceux, majoritaires sans doute, qui la soutiennent, d'autres la contestent, notamment l'école canadienne [9]. Mais il faut reconnaître que des progrès très substantiels ont été réalisés au cours des toutes dernières années et dans divers champs de l'épidémiologie atmosphérique [9-13].

- **S'agissant d'exposition** [10], la QA évaluée par les grands indicateurs en un ou quelques sites ambiants tend à être précisée, soit par modélisation spatio-temporelle (SIG), soit, en termes prospectifs, par un mesurage élargi à des indicateurs plus précis, notamment pour les PM, appréciées non seulement en masse et en taille, mais aussi en composition (SO₄, NO₃, métaux, carbone...). Ces données de composition permettent de relier les immissions ambiantes aux grandes catégories de sources de PA : cette démarche constitue un pas vers le retour à des préoccupations de profils de pollution

caractéristiques des sources et vers une (semi) globalisation des immissions et effets correspondants. Par ailleurs, dans le cadre d'études de panel et quand c'est possible aux plans métrologique et économique, on recourt au mesurage (dis-)continu de l'exposition personnelle qui prend implicitement en compte les budgets espace-temps-activités des individus suivis et diminue l'erreur d'estimation des expositions.

- **S'agissant d'épidémiologie**, la démarche cas-croisés a beaucoup conforté l'apport des études de séries chronologiques classiques ; par ailleurs, on assiste à un développement d'études de panel améliorées et à une promotion certes plus limitée des études de cohorte ou transversales. On s'intéresse de plus en plus à des populations présumées sensibles du fait de l'âge ou de pathologies pré-existantes jouant un rôle modificateur ou interactif ; pour les panels, des efforts sont faits (et restent à faire) pour améliorer la maîtrise de l'hétérogénéité des populations sensibles, par exemple les asthmatiques (degré pathologique, traitement...). Pour les événements sanitaires, une extension s'est faite de la Mt vers la Mb, puis de la Mb respiratoire vers le domaine cardio-vasculaire et de la Mb vers les modifications fonctionnelles ou biologiques infra-cliniques qui, d'ailleurs, peuvent nécessiter la prise en compte de pas de temps plus courts (ex. cardio-vasculaire). Des progrès très intéressants ont été réalisés en modélisation statistique des relations PA-santé depuis la polémique de 2002 relative aux études écologiques temporelles et les ré-analyses qui ont suivi. Ils visent à mieux maîtriser les facteurs de confusion, d'interaction et de modification, notamment d'ordre temporel ou socio-économique/éducatif. En pratique, il n'y a pas de vérité absolue dans le choix des modèles, mais on s'accorde à reconnaître l'importance des analyses de sensibilité dans les divers cas de figure. Il paraît très contestable de ne pas tester (ou publier sélectivement) des relations entre événements sanitaires et certains indicateurs de PA indépendamment de certains autres, par exemple des indicateurs gazeux à côté des PM ou des fractions distinctes de PM ; or on constate que tel n'est pas toujours le cas, loin s'en faut [6,7] : le recours prudent et limité à des modèles multi (bi)-polluants, sous réserve des valeurs des coefficients de corrélation entre indicateurs de PA, est loin d'être systématique. La littérature récente discute l'ensemble de cette problématique et met l'accent sur les limites de la modélisation [9,11,12].

- **S'agissant de concordance des approches** [13] **et de causalité**, rappelons l'importance des démarches expérimentales à exposition contrôlée (homme, animal, tissus ou cellules) pour étayer causalité et compréhension des mécanismes d'action des effets constatés par l'épidémiologie. Là encore, des limites sont notables et tout particulièrement le manque de représentativité

qualitative et quantitative des expositions par référence à l'aérosol ambiant, surtout pour la phase particulaire, malgré des progrès. Une démarche d'expertise des publications toxicologiques sur le modèle d'Extrapol serait d'ailleurs très fructueuse.

- **Globalement** et depuis quelques années, on ressent, au travers des manifestations et publications scientifiques, un retour vers la prise en compte du "mix" atmosphérique avec la recherche d'indicateurs environnementaux plus globaux (cf. Golberg *et al*), des commentaires plus prudents des données épidémiologiques face aux indicateurs de PA et le développement d'études à visée de contribution de sources. Cependant, le débat sur la représentativité et la causalité n'est sûrement pas clos.

3. L'adaptation de la métrologie atmosphérique à la demande et à la connaissance épidémiologique

D'un côté, il est légitime d'élargir la palette des indicateurs de PA afin d'essayer de mieux attribuer les effets observés par les épidémiologistes et d'élaborer des hypothèses en

termes de causalité et de mécanismes d'action : c'est du domaine de la recherche. D'un autre côté, il faut maîtriser l'inflation qui pourrait en résulter pour la surveillance courante et la gestion de la QA. C'est le défi que représentent les particules atmosphériques pour lesquelles il faut s'assurer du supplément d'intérêt éventuel apporté par la prise en compte de telle ou telle fraction. L'analyse systématique des publications épidémiologiques par des groupes d'experts multidisciplinaires va bien dans ce sens. Pour notre part [1], nous avons contribué à montrer que, dans l'état des connaissances du moment et sans préjuger exagérément de la causalité, les trois indicateurs particuliers qui ressortent sont, dans l'ordre décroissant d'estimation quantitative de risque sanitaire, SO_4 , $PM_{2,5}$ et PM_{10} et que le suivi des PMc n'est pas dénué d'intérêt qualitatif. En termes de surveillance, l'accent doit donc être mis avant tout sur les $PM_{2,5}$; les PMc (mesurées directement de préférence) ou les PM_{10} et les SO_4 sont des compléments à mesurer en un nombre de sites raisonnable tenant compte de leur homogénéité géographique et des sources.

Références bibliographiques

- [1] Segala C, Le Moullec Y, Festy B. La pollution atmosphérique particulaire : les données épidémiologiques actuelles peuvent-elles aider aux choix métrologiques en termes de surveillance de la qualité de l'air ? Convention ADEME-APPA N° 0462C0058 - Paris 19-8-2006, 140 p. (+ annexes) : article résumé paru dans la revue Pollution Atmosphérique N° 196, octobre-décembre 2007.
- [2] Brunekreef B, Forsberg B. Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health. *Eur Respir J* 2005, 26, 309-18.
- [3] Heinrich J, Pitz M, Bischof W, Krug N, Borm PJA. Endotoxin in fine ($PM_{2,5}$) and coarse ($PM_{2,5-10}$) particle mass of ambient aerosols. A temporo-spatial analysis. *Atmospheric Environ.* 2003, 37, 3659-67.
- [4] Bell ML, Levy JK, Lin Z. The effect of sandstorms and air pollution on cause specific hospital admissions in Taipei. *Occup Environ Med.* 2008, 65, 104-11.
- [5] Tecer LH, Alagha O, Karaka F, Tuncel G, Eldes N. Particulate matter ($PM_{2,5}$, $PM_{10-2,5}$, and PM_{10}) and children's hospital admissions for asthma and respiratory diseases: a bi-directional case-crossover study. *J Toxicol Environ Health, part A*, 2008, 71, 512-20.
- [6] Clairborn CS, Larson TV, Sheppard L. Testing the metals hypothesis in Spokane: daily associations between respiratory and cardio-vascular outcomes and airborne fine particulate metal species. Research report NUATRC 2008, N° 13, 40 p. (et annexes).
- [7] Thomas DC, Witte JS, Greenland S. Dissecting effects of complex mixtures. Who is afraid of informative priors? *Epidemiology* 2007, 18, 186-90.
- [8] Samet J, Krewski D. Health effects associated with exposure to ambient air pollution. *J Toxicol Environ Health, part A*, 2007, 70, 220-42.
- [9] Goldberg MS. On the interpretation of epidemiological studies of ambient air pollution. *J Expo Sci Environ Epid* 2007, 17, S66-S70.
- [10] Sarnat JA, Wilson WE, Strand M, Brook D, Wyzga R, Lumley T. Panel discussion review: session one-exposure assessment and related errors in air pollution epidemiologic studies. *J Expo Sci Environ Epid* 2007, 17, S75-S82.

- [11] Kim JY, Burnett RT, Neas L, Thurston GD, Schwartz J, Tolbert PE, Brunekreef B, Goldberg MS, Romieu I. Panel discussion review: session two-interpretation of observed associations between multiple ambient air pollutants and health effects in epidemiologic analyses. *J Expo Sci Environ Epid* 2007, 17, S 83-S89.
- [12] Bateson TF, Coull BA, Hubbell B, Ito K, Jerrett M, Lumley T, Thomas D, Vedal S, Ross M. Panel discussion review: session three-issues involved in interpretation of epidemiologic analyses-statistical modeling. *J Expo Sci Environ Epid* 2007, 17, S90-S96
- [13] Schwarze PE, Ovreik J, Lag M, Refsnes M, Nafstad P, Hetland RB, Dybing E. Particulate matter properties and health effects: consistency of epidemiological and toxicological studies. *Hum Exp Toxicol* 2006, 25, 559-79.