

## Pollution atmosphérique et mortalité sur 25 ans : résultats obtenus dans le cadre de l'étude française Paarc

### **25-year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey**

Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S, Le Moual N, Cantagrel A, Annesi-Maesano I, Charpin D, Declercq C, Neukirch F, Paris C, Vervloet D, Brochard P, Tessier JF, Kauffmann F, Baldi I.

*J Occup Environ Med* 2005;62:543-460.

Analyse commentée par

Fabrice Caïni<sup>1</sup> et Agnès Lefranc<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ATMO Poitou-Charentes, Périgny

<sup>2</sup> Observatoire régional de la santé Île-de-France, Paris

### ■ Contexte

Si les liens à court terme entre pollution atmosphérique et mortalité ont été largement étudiés, tant en Europe qu'en Amérique du Nord, jusqu'à la publication de l'article analysé ici seules quelques études concernant les liens à long terme étaient disponibles en Europe, et aucune en France.

### ■ Résumé de l'étude

L'étude Paarc a été mise en place au milieu des années 70 dans sept villes françaises avec pour objectif d'étudier les effets de la pollution atmosphérique sur les maladies respiratoires chroniques. L'échantillon constitué à l'occasion de cette étude a permis ici d'évaluer les effets à long terme de la pollution atmosphérique, et d'étudier les facteurs susceptibles de les modifier.

### Méthodes

À partir d'un historique de mesures, sept villes françaises présentant des niveaux de pollution atmosphérique variés (Bordeaux, Lille, Lyon, Mantes-La-Jolie, Marseille, Rouen, Toulouse) ont été sélectionnées. Vingt-quatre zones géographiques ont été sélectionnées dans ces villes en fonction des informations disponibles concernant la pollution atmosphérique. Dans chacune des zones, d'un diamètre de 0,5 à 2,3 km, des sites de mesure ont été installés. Les polluants mesurés ont été sélectionnés à partir des connaissances et des méthodes disponibles dans les années 70 : dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), acidité forte (AF), particules totales en suspension (PTS), fumées noires (FN), oxydes d'azote (NO<sub>2</sub> et NO). La population étudiée a été recrutée entre 1974 et 1976 dans ces 24 zones géographiques. Les personnes âgées de 25 à 59 ans résidant depuis plus de 3 ans dans chacune des zones sélectionnées étaient éligibles pour l'inclusion dans l'étude, à l'exception des chefs de famille

occupant un emploi manuel, en raison d'expositions professionnelles potentiellement importantes.

Des données concernant entre autres l'âge, le sexe, le poids, la taille, les habitudes tabagiques passées et présentes ainsi que les expositions professionnelles ont été recueillies lors d'un entretien individuel avec un enquêteur réalisé lors de l'inclusion. La mobilité résidentielle a été évaluée à partir des données de l'annuaire téléphonique de l'année 2000, sur un échantillon correspondant au dixième de la population étudiée.

Le statut vital a été renseigné au moyen de différentes sources : une enquête auprès des mairies des communes de naissance, menée entre 1995 et 1998, et deux recherches informatisées systématiques auprès du Répertoire national des personnes physiques en avril 2000 et juin 2001. Au total, l'ensemble des données, y compris le statut vital, était disponible pour 14 284 personnes sur lesquelles ont porté les analyses ultérieures. Pour les personnes décédées avant 1998, les causes du décès ont pu être obtenues auprès de l'Inserm dans 96 % des cas.

Les risques relatifs (RR) ajustés ont été estimés au moyen de modèles à risques proportionnels de Cox. Les facteurs de confusion pris en compte dans l'analyse étaient le sexe, le tabagisme, l'indice de masse corporelle (IMC), le niveau d'étude et les expositions professionnelles à la pollution atmosphérique. Chaque polluant a été pris en compte individuellement. Les RR ont été estimés pour la mortalité toutes causes non accidentelles, pour la mortalité pour causes cardio-pulmonaires, ainsi que pour la mortalité par cancer du poumon.

Afin d'évaluer la robustesse des modèles, des analyses de sensibilité ont été conduites notamment en restreignant l'analyse aux dix années faisant suite à l'inclusion.

Pour six des 24 zones géographiques étudiées, le rapport entre les concentrations moyennes de NO et de NO<sub>2</sub> (en ppb) était supérieur à 3, ce qui correspond, selon les critères de l'Ademe, à l'existence d'une influence directe de la pollution émise par le trafic routier. Les analyses ont donc été conduites, non seulement sur la totalité des 24 zones, mais aussi en restreignant l'échantillon aux 18 zones dont les points de mesure n'étaient pas sous l'influence directe du trafic routier.

## Résultats

Les données de pollution atmosphérique concernant certaines zones ne sont pas disponibles sur toute la durée de l'étude. Les mesures sur la période 1990-1997 pour six des sept villes étudiées montrent une diminution des concentrations en fumées noires et en dioxyde de soufre. Les niveaux de dioxyde d'azote, quant à eux, diminuent sur Toulouse mais augmentent sur Lyon, Rouen et Marseille.

Parmi les 14 284 individus dont le statut vital était connu, 2 531 étaient décédés avant juin 2001. 2 396 décès de

causes non accidentelles étaient survenus avant décembre 1998, dont 546 pour causes cardio-pulmonaires et 178 par cancer du poumon. Le risque de décès était plus élevé pour les hommes que pour les femmes, et fortement associé aux habitudes tabagiques, ainsi qu'aux expositions professionnelles.

L'étude concernant la mobilité a montré qu'en 25 ans, 60 % des personnes n'avaient pas changé de département, 41 % n'avaient pas changé de ville, et 23,4 % étaient restées dans la même zone que lors de leur inclusion.

Lorsque la totalité des 24 zones était prise en compte pour l'analyse des liens entre les niveaux de pollution atmosphérique mesurés en 1974-1976 et la mortalité, aucun risque relatif significatif n'était mis en évidence. Au contraire, lorsque les six zones dont les points de mesure étaient directement influencés par la pollution émise par le trafic routier étaient exclues de l'analyse, des liens significatifs étaient mis en évidence.

Pour les 18 zones retenues, des risques relatifs significatifs étaient observés pour la mortalité toutes causes non accidentelles en lien avec les niveaux de polluants moyens entre 1974 et 1976. Pour une augmentation de 10 µg/m<sup>3</sup>, les RR étaient de 1,05 [IC 95 % : 1,02 ; 1,08] pour les particules totales (PTS), de 1,07 [1,03 ; 1,10] pour les fumées noires, de 1,14 [1,03 ; 1,25] pour le NO<sub>2</sub>, et de 1,11 [1,05 ; 1,17] pour le NO. Des risques relatifs significatifs ont également été observés pour la mortalité par cancer et la mortalité cardio-pulmonaire en lien avec les niveaux de NO<sub>2</sub>.

Lorsque les risques relatifs obtenus pour les différentes strates de la population étudiée sont comparés, il n'apparaît aucune différence systématique selon le sexe. Au contraire, quel que soit l'indicateur de pollution considéré, pour la mortalité toutes causes non accidentelles, le risque relatif est systématiquement plus élevé pour les personnes par ailleurs exposées dans le cadre professionnel. Pour ce qui concerne la mortalité cardio-pulmonaire et par cancer du poumon, les risques relatifs associés à la pollution atmosphérique sont toujours plus élevés pour les fumeurs actuels ou passés.

L'analyse de sensibilité conduite en limitant la période d'étude aux 10 années ayant suivi l'inclusion conduit également à des RR similaires à ceux obtenus en prenant en compte la totalité de la période étudiée. L'intervalle de confiance autour des RR obtenus est cependant beaucoup plus large, du fait du plus faible nombre de décès enregistrés.

## Discussion et conclusions des auteurs

Sur six zones, les mesures indiquent un rapport NO/NO<sub>2</sub> supérieur à 3, le point de mesure est donc sous l'influence des émissions locales du trafic automobile. Les mesures ne peuvent pas traduire l'exposition moyenne de la population sur la totalité de l'aire géographique concernée.

L'exclusion des six zones où une influence du trafic automobile est évidente permet d'obtenir des résultats cohérents et significatifs. La localisation des sites de mesure assurait au sein de l'étude Paarc des niveaux hétérogènes d'exposition. Dans cette situation, il existe un lien significatif entre l'exposition évaluée et la mortalité à 25 ans.

La proximité des stations de mesure par rapport au domicile des personnes enquêtées (moins de 2,3 km) permet *a priori* une évaluation de l'exposition plus précise que dans le cas des études de cohorte américaines (6 cities ou ACS) où une seule station de mesure était disponible pour chaque ville. Les niveaux de pollution n'ont été mesurés qu'entre 1974 et 1976. Cependant, les sujets inclus dans l'étude demeuraient tous depuis plus de trois ans au même endroit. Les niveaux de pollution mesurés entre 1974 et 1976 représentent donc une bonne estimation de l'exposition chronique des sujets pendant la période qui a précédé l'inclusion. L'utilisation dans l'analyse des niveaux mesurés entre 1974 et 1976 ne permet pas de prendre en compte l'évolution des niveaux de pollution atmosphérique au cours du temps. Une étude menée à Bordeaux à l'aide des mesures réalisées en routine par le réseau de surveillance de la qualité de l'air montre que les niveaux de pollution atmosphérique ont globalement décru. Cependant, au sein de cette ville, vingt-trois ans après l'inclusion, les différences de niveaux entre zones demeurent, bien qu'amointries. Une étude récente montre également que les niveaux de pollution ont décru dans la totalité des villes concernées par l'étude Paarc.

La comparaison des résultats obtenus ici avec ceux publiés dans le cadre d'études de cohorte nord-américaines (études ACS ou ASHMOG) est difficile dans la mesure où les indicateurs de la pollution atmosphérique particulière utilisés sont différents (fumées noires vs.  $PM_{10}$  ou  $PM_{2,5}$ , par ailleurs souvent converties à partir de mesures des particules totales PTS). Qui plus est, la contribution du diesel à la pollution atmosphérique particulière en zone urbaine est certainement beaucoup plus importante en France qu'aux États-Unis. Cependant, en supposant que les fumées noires, utilisées ici, correspondent à une mesure des particules de diamètre aérodynamique inférieur à  $4,5 \mu m$ , on peut comparer les résultats de l'étude Paarc avec ceux obtenus dans le cadre de l'étude ACS. Ainsi le RR associé à une augmentation de  $10 \mu g/m^3$  du niveau des  $PM_{2,5}$  dans l'étude ACS est de 1,06 [1,02 ; 1,11], tandis qu'il est ici de 1,07 [1,03 ; 1,10]. Dans le cas de l'étude réalisée aux Pays-Bas par Hoek *et al.* (commentée dans Extrapol n°23), les indicateurs de pollution atmosphérique utilisés sont en partie identiques à ceux utilisés ici :  $NO_2$  et fumées noires, et les RR obtenus pour ces indicateurs sont similaires à ceux observés ici. Les résultats concernant les effets à long terme de la pollution atmosphérique particulière semblent donc tout à fait comparables en Europe et aux États-Unis.

Les analyses réalisées ici ont permis de prendre en compte un grand nombre de facteurs de confusion. Cependant, les informations concernant ces facteurs de confusion (tabagisme et expositions professionnelles notamment) n'ont été recueillies qu'à l'inclusion en 1974-1976, et les caractéristiques des sujets à l'égard de ces facteurs de confusion ont pu changer au cours du temps. En ce qui concerne le tabagisme, l'âge des sujets au moment de l'inclusion (25-59 ans) rend peu probable le fait que certains non fumeurs aient commencé à fumer après l'inclusion. Les relations connues par ailleurs et observées ici entre le tabagisme et la mortalité spécifique semblent confirmer la pertinence des indicateurs choisis pour le tabagisme. En ce qui concerne les expositions professionnelles au moment de l'inclusion, l'utilisation de matrices emploi-exposition est fondée sur la démonstration de leur intérêt pour l'analyse des liens entre exposition professionnelle et morbidité dans le cadre de l'étude Paarc. Le fait que le tabagisme et les expositions professionnelles semblent renforcer l'effet de la pollution atmosphérique particulière peut être mis en relation avec l'exposition cumulée à des composés oxydants, qui semble jouer un rôle important dans la physiopathologie des maladies respiratoires.

L'étude de la mobilité résidentielle réalisée sur un dixième de l'échantillon a montré que plus de 50 % des sujets avaient changé de ville de résidence en vingt-cinq ans. L'analyse réalisée en prenant en compte seulement les dix années suivant l'inclusion avait pour objectif de limiter l'impact de cette mobilité résidentielle. Parmi les autres études de cohorte publiées, seule celle des 6 villes (6 cities) comprenait des informations sur la mobilité douze ans après l'inclusion. Dans le cadre de cette étude, les RR estimés sur la population des personnes n'ayant pas déménagé n'étaient pas différents de ceux estimés pour la totalité de la population participant à l'étude.

Les connaissances concernant les mécanismes d'action des particules ou du  $NO_2$  sur la santé humaine permettent d'affirmer que les résultats obtenus ici dans le cadre de l'étude Paarc sont l'expression d'une relation causale entre l'exposition à la pollution atmosphérique et des effets sanitaires.

## ■ Commentaires et conclusions des analystes

Les études de cohorte sont un dispositif essentiel pour l'étude des effets à long terme de la pollution atmosphérique. L'évaluation de ces effets à long terme est à son tour indispensable, dans la mesure où les études de type "séries temporelles" ne traitent que des effets à court terme de la pollution atmosphérique, et omettent donc dans l'estimation des risques qu'elles fournissent une partie des effets sanitaires de la pollution atmosphérique. Cependant, avant la publication de

l'article analysé ici, aucune étude de cohorte n'avait jamais traité, en France, des effets à long terme de la pollution atmosphérique sur la santé.

L'étude Paarc n'avait pas été initialement conçue pour permettre un suivi de cohorte pendant vingt-cinq ans. Cependant, le recueil du statut vital et des causes de décès à la fin des années 90, ainsi que l'évaluation de la mobilité résidentielle sur un sous-échantillon de la population étudiée permettent aux auteurs de se rapprocher le plus possible d'un dispositif de suivi de cohorte. Les limitations inhérentes à l'absence de recueil de données individuelles concernant les facteurs de confusion et les déménagements pendant les vingt-cinq ans suivant l'inclusion sont d'ailleurs discutées en détails par les auteurs.

L'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique est l'un des points cruciaux pour permettre l'évaluation des risques qui y sont associés. La mise en place pendant les années 1974-1976, dans le cadre de l'étude Paarc, de stations ad-hoc situées à proximité immédiate des domiciles des sujets est une des forces de l'étude présentée ici. Là encore, les limites associées à cette évaluation de l'exposition, notamment le fait qu'elle soit limitée dans le temps, sont très largement discutées par les auteurs. En particulier, les résultats présentés dans cette étude concernent le lien entre l'exposition à la pollution atmosphérique dans les années 70 et la mortalité pendant les vingt-cinq années suivantes. Comme le discutent les auteurs, la pollution atmosphérique a évolué aussi bien sur le plan qualitatif que quantitatif depuis cette période, et les RR observés dans la présente étude pourraient ne pas refléter précisément les impacts sanitaires de la pollution atmosphérique rencontrée à l'heure actuelle en zone urbaine.

L'exclusion de l'étude des zones pour lesquelles le rapport NO/NO<sub>2</sub> était supérieur à 3 est également discutée par les auteurs. L'hypothèse sur laquelle se fonde cette exclusion est que les mesures de ces zones ont été largement influencées par la pollution émise par le trafic routier, et que les valeurs qu'ils ont mesurées représentent ainsi une surestimation de l'exposition des populations demeurant dans la zone à laquelle ils appartiennent. Outre les critères définis par l'Ademe, d'autres éléments recueillis dans le cadre de la présente étude vont dans le même sens et confortent la pertinence de cette exclusion : la localisation géographique de ces capteurs ainsi que les niveaux élevés de fumées noires qu'ils ont enregistrés. Dans une moindre mesure, cette remarque s'applique vraisemblablement aux 24 zones concernées par cette analyse : pour le dioxyde d'azote, la notion de site de fond en zone urbaine est très délicate, puisque le trafic automobile est forcément présent à proximité (dans un rayon de 50 à 100 m) et influe donc sur les concentrations mesurées.

Les concentrations de particules en suspension dans l'air (analysées ici à partir des concentrations en particules totales ou en fumée noire) sont en général beaucoup plus homogènes à l'échelle d'une ville. Les fortes concentrations en fumées noires relevées entre 1974 et 1976 sur certaines zones (par exemple deux des zones situées à Marseille) pourraient traduire la présence d'émetteurs industriels à proximité du site de mesure. La nature et la composition chimique, et donc la toxicité des particules, pourraient donc être différente d'une zone à l'autre et avoir un impact sur l'estimation du RR. Cependant, la validation de cette hypothèse nécessiterait de connaître les émetteurs au moment où l'étude a été réalisée.

Les auteurs ont conduit de multiples analyses de sensibilité afin d'explorer l'influence des différents facteurs susceptibles de modifier l'estimation des RR : mobilité résidentielle, sujets "perdus de vue", validité des hypothèses de proportionnalité des risques utilisées dans le modèle de Cox... L'influence de la structuration spatiale de l'échantillon, qui est associée au mode d'évaluation des expositions dans la présente étude, a également été évaluée au moyen de modèles statistiques adaptés. Les résultats de l'ensemble de ces analyses de sensibilité montrent la robustesse des résultats présentés dans l'article.

Au final, même si l'étude présente des limites, par ailleurs similaires à celles rencontrées dans de nombreuses études sur le même thème et inhérentes en particulier aux difficultés d'évaluation de l'exposition au long cours à la pollution atmosphérique, elle est l'une des rares à fournir une évaluation des risques à long terme de la pollution atmosphérique en Europe.

La comparaison effectuée par les auteurs entre les RR qu'ils ont obtenus et ceux obtenus aux Pays-Bas par Hoek *et al.* ainsi qu'aux États-Unis dans le cadre de l'étude des 6 cities montre que les estimations des effets à long terme de la pollution atmosphérique particulière semblent tout à fait comparables en Europe et aux États-Unis. Cela apporte un élément de réponse à une interrogation récurrente concernant la validité de l'utilisation de RR nord-américains pour l'évaluation des impacts sanitaires à long terme de la pollution atmosphérique en Europe. Si seule la mise en place d'études de cohorte de grande ampleur dans les pays européens permettra de répondre en détail à cette question, les résultats apportés par la présente étude, ainsi que par les autres études européennes dont les résultats ont été publiés récemment (voir les autres articles analysés dans ce numéro d'Extrapol), montrent que l'utilisation des résultats nord-américains semble pertinente en attendant les résultats de ces études de cohorte par nature longues à mettre en œuvre.