

Une longue route pour comprendre les effets à long terme de la pollution atmosphérique

Par Nino Kuenzli

ICREA Research Professor
Institut municipal de Investigacio Medica (IMIM)
Centre de recherche en épidémiologie environnementale - Barcelone, Espagne

Un ensemble d'études européennes portant sur les effets à long terme de la pollution atmosphérique est analysé dans ce numéro d'Extrapol. Cela reflète tout d'abord le fait positif qu'un plus grand nombre de scientifiques s'intéresse désormais à cette importante question de santé publique. L'existence de financements limités et la volonté de produire des résultats rapidement ont conduit à un large (et passionnant) ensemble de travaux européens portant sur les effets aigus et subaigus de la pollution atmosphérique, tandis que la contribution de la pollution atmosphérique aux pathologies chroniques sous-jacentes demeure un domaine beaucoup moins exploré. De fait, il y a quelques années, l'Europe ne comptait qu'un seul projet de recherche conçu dès sa mise en place pour l'analyse des effets de l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique sur les maladies chroniques : Sapaldia (Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults), dont les premiers résultats

issus du suivi de la cohorte devraient être publiés prochainement. L'étude de Schickowski *et al.* analysée dans ce numéro d'Extrapol confirme, pour la première fois en Europe, les associations transversales entre la pollution atmosphérique, la fonction pulmonaire et les symptômes qui avaient été observées il y a dix ans dans l'étude Sapaldia. Un développement important et un résultat nouveau de l'étude allemande concernent les associations entre la pollution atmosphérique et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Les projets lancés après Sapaldia aux Pays-Bas, en Scandinavie, en Allemagne et en Autriche sont tout à fait appropriés, tout comme l'est la tentative héroïque faite en France de donner suite à l'étude Paarc (Pollution et affection respiratoire chronique) – dont les participants ont été recrutés il y a plus de trente ans – afin d'examiner la mortalité dans cette population de grande taille (Filleul *et al.*).

Des leçons pour les recherches futures

Lorsque l'on regarde de plus près ces différentes études, il apparaît qu'il y a toujours beaucoup à faire pour comprendre les effets cumulatifs des expositions à la pollution atmosphérique tout au long de la vie. Si les études analysées dans ce numéro suggèrent globalement leur existence, il est nécessaire de souligner leur diversité, en termes d'effets étudiés, de type d'étude, d'âge des sujets et de caractérisation de l'exposition. Par exemple,

le trafic routier est l'une des plus importantes sources de pollution atmosphérique dans les villes européennes, étant donné la proximité quotidienne de millions d'habitants avec les pots d'échappement. Des "rues canyon" très fréquentées et une flotte importante de voitures diesel non munies de filtres à particules sont des caractéristiques typiques de nombreuses villes européennes. Les progrès lents dans la mise en œuvre

de réglementations amèneront cette situation à perdurer dans les années à venir. Les quelques études qui caractérisent ces expositions montrent des associations troublantes entre la proximité au trafic et la santé, tant chez les enfants (Gehring *et al.* ; Brauer *et al.*) que chez les adultes (Schickowski *et al.*). Une publication produite dans le cadre de l'étude Sapaldia (Bayer-Oglesby, sous presse) confirmera la corrélation entre proximité des routes à forte circulation et symptômes respiratoires chroniques. Des études comportant une meilleure évaluation de l'exposition aux polluants primaires et secondaires issus de ces sources mobiles sont maintenant nécessaires. L'étude ECRHS (European Community Respiratory Health Survey), seule étude européenne à grande échelle – 21 centres – portant sur les effets chroniques de la pollution atmosphérique amènera des arguments forts quant au besoin de caractériser les expositions provenant des sources mobiles à l'échelle locale. Cette première comparaison

trans-européenne de différents indicateurs de santé parmi les adultes participant à l'étude ECRHS montrera que les niveaux de polluants peuvent varier de façon plus importante au sein d'une même ville qu'entre villes européennes. De plus, les différences culturelles et climatiques sont grandes à l'intérieur de l'Europe. Par conséquent, la comparaison des indicateurs de santé entre villes n'apportera aucune information pour la recherche transnationale sur la pollution atmosphérique. L'approche transversale peut fonctionner dans le cadre de contextes locaux spécifiques tels que ceux rencontrés dans le cadre de l'étude Sapaldia, ou dans l'étude allemande de Schickowski *et al.* Cependant, ces résultats ne peuvent être aisément généralisés, et Filleul *et al.* donnent un bon exemple des limitations méthodologiques des comparaisons entre zones géographiques : en France, 6 des 24 zones considérées représentaient une source de bruit statistique ou de biais qu'il est difficile de caractériser.

Le “long terme” n'est pas toujours du long terme

Les études analysées ici, ainsi que d'autres, disent s'intéresser aux “effets à long terme”. Il est nécessaire de réfléchir plus avant à la définition et à l'évaluation des “effets à long terme”. Depuis longtemps il est montré que la pollution atmosphérique est responsable d'aggravations aiguës de l'état de santé qui conduisent à des symptômes, des hospitalisations et des décès. Ces manifestations représentent la partie émergée de mécanismes physiopathologiques complexes sous-jacents. Certains de ces mécanismes sont purement de nature “aiguë”, tandis que d'autres sont clairement chroniques. Par exemple, l'obstruction d'une artère coronaire est un événement aigu (c'est-à-dire un infarctus du myocarde) associé à des causes immédiates, parmi lesquelles la pollution de l'air. Au contraire, le processus de calcification des parois artérielles – l'athérogenèse – qui représente le plus important mécanisme physiopathologique sous-jacent aux infarctus n'est certainement pas un événement aigu, mais le résultat d'un processus au long cours, qui est la conséquence cumulative d'expositions aux facteurs de risque athérogènes. La même distinction entre “aigu” et “chronique” existe pour l'asthme, dans lequel le développement d'une pneumopathie obstructive réversible et hyper réactive est une pathologie sous-jacente développée au cours d'une période de la vie, tandis que chaque crise d'asthme reflète un événement immédiat, c'est-à-dire la conséquence aiguë ou subaiguë de l'exposition à un déclencheur asthmatogène, parmi lesquels la pollution atmosphérique. Les BPCO relèvent du même paradigme : des processus sous-jacents de maladie chronique et des exacerbations aiguës.

Je choisis ces exemples afin de souligner que les mécanismes biologiques des pathologies chroniques ou

cumulatives sous-jacentes et ceux du déclenchement d'événements aigus ne sont pas nécessairement les mêmes. Ainsi, la contribution et la pertinence des polluants vis-à-vis de chacun de ces mécanismes peuvent également différer. Cela doit être gardé présent à l'esprit lors de la conception et de l'interprétation des études concernant les effets “chroniques” à long terme de la pollution atmosphérique. Les différents indicateurs sanitaires ne sont ainsi pas tous aussi utiles pour l'analyse des effets chroniques à long terme. L'observation d'une association entre la “pollution à long terme” et la prévalence de symptômes, comme cela est le cas dans certaines études concernant tant les enfants que les adultes, ne peut être considérée de façon certaine comme un “effet à long terme”. Les symptômes sont typiquement des manifestations aiguës, qui sont également associées avec des expositions aiguës à la pollution atmosphérique. Étant donné que les zones où les niveaux journaliers de pollution atmosphérique sont élevés s'avèrent être également des zones où les niveaux moyens annuels sont importants, on s'attend à ce que des associations soient observées entre la prévalence des symptômes au cours des douze derniers mois et les niveaux moyens annuels de pollution atmosphérique, quand bien même la pollution entraînerait uniquement des effets aigus et ne contribuerait pas du tout aux pathologies chroniques sous-jacentes. Ainsi les résultats des études de Pickhart *et al.*, Ramadour *et al.* et Pénard-Morand *et al.*, ainsi que les observations concernant les symptômes dans l'étude de Schickowski *et al.* ou dans l'étude Sapaldia ne peuvent être qualifiés de façon non ambiguë “d'effets à long terme”. De fait, les études allemandes, suisses ou californiennes montrant que la prévalence des symptômes

au cours des 12 derniers mois chez les enfants est corrélée avec les variations d'une année à l'autre des niveaux moyens de pollution atmosphérique soulignent que ces études épidémiologiques mesurent des effets aigus et subaigus.

Cependant, ces résultats concernant les effets aigus pourraient bien être finalement pertinents pour le long terme, et les études de cohorte concernant les symptômes aigus chez les enfants (Brauer *et al.* ; Gehring *et al.*), et en particulier le développement de la fonction respiratoire (Horak *et al.*), jouent un rôle particulièrement intéressant pour l'étude des effets chroniques. En effet, des éléments s'accumulent en faveur d'une origine partielle précoce des maladies chroniques telles que la BPCO ou l'athérosclérose, les événements aigus contribuant aux processus de développement de la pathologie chronique sous-jacente. Dans ce contexte, les observations effectuées chez les enfants deviennent pertinentes pour le long terme au-delà de l'enfance. L'étude californienne Californian Children's Health Study (Gauderman *et al.*, publiée dans le *New England Journal of Medicine* de septembre 2004) confirme les résultats obtenus par Horak *et al.*, par un suivi bien plus long, jusqu'au début de l'âge adulte, et apporte des arguments forts en faveur de l'existence d'effets à long terme de la pollution atmosphérique sur le développement des poumons. Les résultats obtenus chez les enfants apportent un éclairage intéressant à l'étude allemande de Schickowski *et al.*, qui indique que la pollution atmosphérique, ainsi que la proximité au trafic routier, sont associées avec l'existence d'une BPCO plus tard au cours de la vie, la BPCO étant l'une des plus importantes maladies respiratoires chroniques, avec des impacts substantiels en termes de qualité de vie et des coûts élevés pour le système de soin.

Les études utilisant comme indicateur sanitaire des événements qui sont les manifestations aiguës tardives de physiopathologies chroniques doivent également être interprétées avec précaution. Par exemple, il existe de nombreux éléments issus des études de séries temporelles et des études de panel qui montrent que la pollution déclenche des infarctus du myocarde en raison de ses effets sur la fonction autonome et/ou sur les mécanismes de coagulation. Les associations entre la pollution "à long terme" et la fréquence des infarctus du

myocarde observées dans les études transversales, cas-témoins, et même dans les études de cohorte ne permettent pas de déterminer si la pollution atmosphérique contribue à l'événement final ou au processus sous-jacent, l'athérosclérose. En se fondant sur ce raisonnement, l'étude de Grazuleviciene *et al.* confirme de façon pertinente les effets néfastes de la pollution atmosphérique sur l'infarctus du myocarde en Lituanie ; cependant, ces résultats ne peuvent être considérés sans ambiguïté comme un argument en faveur de l'existence "d'effets à long terme" de la pollution atmosphérique. La même limite s'applique à l'étude de cohorte plus récente concernant la pollution atmosphérique et l'infarctus du myocarde publiée par Rosenlund *et al.* dans le numéro de juillet 2006 de la revue *Epidemiology*. Le seul argument qui permette de dire qu'il s'agit d'effets à long terme réside probablement dans le fait que les effets estimés sont beaucoup plus importants que ceux typiquement observés dans les études de séries temporelles portant sur les effets aigus. Ainsi, on peut considérer que les effets à long terme (ainsi que ceux à court terme) ont été pris en compte.

Les mêmes limitations s'appliquent-elles aux études concernant le cancer du poumon (Nafstad *et al.* et Nyberg *et al.*) ? Dans ce cas, j'argumenterai en disant que la situation est assez différente. En raison des effets toujours quasiment négligeables du traitement sur la survie des patients, la mortalité par cancer du poumon est par définition un proxy de l'incidence du cancer du poumon. Les deux études reconstruisent l'exposition à long terme des cas et des témoins (Nyberg *et al.*) ou d'une grande cohorte suivie pendant longtemps (Nafstad *et al.*). Alors que les études de séries temporelles montrent clairement que les patients atteints de cancer du poumon peuvent mourir les jours où les niveaux de pollution sont élevés, la grande différence dans l'ampleur des effets observés (environ de 3 à 10 fois plus élevés) entre effets à court terme et associations à long terme appuie fortement l'hypothèse que ces résultats scandinaves reflètent une contribution à long terme de la pollution atmosphérique à la carcinogenèse, qui conduit ultimement au cancer du poumon puis au décès. Cette interprétation est cohérente avec les expériences qui montrent les effets carcinogènes de la pollution atmosphérique particulaire et, en particulier, des particules émises par les moteurs diesel.

Des études européennes sur les effets chroniques de la pollution atmosphérique sont nécessaires

En se fondant sur les commentaires ci-dessus, il est clair que seul un nombre limité d'études principalement locales est aujourd'hui disponible pour ce qui concerne les effets chroniques de la pollution atmosphérique. L'Europe a besoin d'une évaluation rigoureuse des

effets à long terme de la pollution de l'air sur les physiopathologies chroniques qui sont les causes sous-jacentes des principales maladies chroniques telles que les maladies cardio-vasculaires, la BPCO, l'asthme ou le cancer. Cela nécessite d'inclure des mesures de

marqueurs précoces des processus de genèse des maladies chroniques, plutôt que de se limiter à leurs manifestations tardives telles que les infarctus, les accidents vasculaires cérébraux, les admissions à l'hôpital ou les décès. Des mesures objectives des états chroniques, telles que les paramètres de la fonction pulmonaire, l'athérosclérose ou l'inflammation systémique seraient particulièrement pertinentes. L'avantage de la mesure de marqueurs des pathologies chroniques est qu'elle peut fournir des informations pertinentes même dans le cas d'études transversales. Les études de cohortes qui suivent des sujets depuis la naissance sont également prometteuses, car de nombreuses maladies chroniques trouvent leur origine précocement au cours de la vie.

Des efforts collaboratifs européens seront nécessaires afin de mener à bien à la fois la mesure des indicateurs sanitaires et la caractérisation des expositions à long terme aux polluants provenant de différentes sources, de façon standardisée et comparable ; tout en prenant en compte les déterminants individuels et locaux de la susceptibilité tels que les différences de composition et de sources de la pollution atmosphérique, les autres facteurs environnementaux, les déterminants génétiques, les habitudes alimentaires ou les facteurs socio-économiques, pour n'en citer que quelques uns. L'Europe a besoin de financements pour s'engager sur cette longue route scientifique !