

Pollution de l'air ambiant et athérosclérose à Los Angeles

Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles

Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN.

Environ. Health Perspect. 2005;113:201-6.

Analyse commentée par :

Thierry Joseph¹ et Rémy Lagache²

¹ Hôpital Ambroise Paré, Boulogne

² Centre d'étude technique de l'équipement Nord - Pas-de-Calais, Lille

■ Contexte

De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation faible (par rapport aux facteurs de risque cardio-vasculaire classiques) mais réelle du risque de survenue d'événements cardio-vasculaires liée à une exposition à court comme à long terme à la pollution de l'air ambiant, en particulier aux variations de concentrations de particules en suspension (PM). Les mécanismes physiopathologiques potentiels sont encore mal expliqués, mais il a été, par exemple, montré dans des études expérimentales animales que l'inhalation chronique de particules en suspension favorise le développement de l'athérosclérose coronaire.

Les concentrations extérieures en particules en suspension de diamètre $\leq 2,5 \mu\text{g}$ (PM_{2,5}) sont assez homogènes sur des aires géographiques importantes, et ces particules pénètrent aisément dans les bâtiments, ce qui renforce l'homogénéité de l'exposition des populations vivant dans une même zone. Ainsi, plutôt que de sélectionner un faible nombre de zones d'étude avec un nombre important de personnes par zone partageant la même exposition, il est préférable de privilégier un faible nombre de personnes par zone, mais une distribution large et contrastée des zones d'étude, en termes de concentrations en PM_{2,5}.

■ Résumé de l'étude

L'objectif de ce travail était d'étudier la relation entre une exposition chronique aux PM_{2,5} et le développement d'une maladie athéroscléreuse évaluée par la mesure échographique de l'épaisseur intima-média (EIM) carotidienne.

Méthodes

La population étudiée était issue de deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, évaluant l'effet d'une supplémentation en vitamine E ou en vitamine B sur la progression de la maladie athéroscléreuse sur une période de 3 à 5 ans. Elle comprenait 798 hommes et femmes d'âge supérieur à 40 ans, sans antécédent connu cardio-vasculaire ou thyroïdien, sans diabète, hypertension ou insuffisance rénale, résidant dans l'agglomération de Los Angeles (Californie, États-Unis), et présentant un LDL cholestérol $\geq 3,37 \text{ mmol/l}$ ou une homocystéinémie $\geq 8,5 \mu\text{mol/l}$.

La concentration moyenne annuelle de PM_{2,5} en chaque zone postale (géocodée par l'équivalent de notre code postal) est utilisée. Cette concentration est obtenue par combinaison de deux approches géostatistiques ("universal kriging with quadratic drift" et "multiquadric radial basis function") sur un maillage de cellule unitaire de dimension 25x25 m.

Au sein des essais cliniques, l'évolution de la maladie athéroscléreuse est évaluée par la mesure échographique (répétée tous les 6 mois) de l'EIM de la carotide commune droite. La valeur retenue pour l'analyse est ici l'EIM mesurée à l'inclusion des sujets entre 1998 et 2003.

Les liens entre les niveaux de $PM_{2,5}$ sur le lieu de domicile et l'EIM à l'inclusion étaient analysés au moyen de régressions linéaires uni-variés et multi-variés. Les résultats présentés sont stratifiés selon l'âge, le sexe, le statut tabagique et la prise de médicaments hypolipémiants.

Résultats

Les niveaux de $PM_{2,5}$ sur le lieu de résidence variaient entre 5,2 et 26,9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, (moyenne $20,3 \pm 2,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$). L'EIM à l'inclusion était en moyenne de $755 \pm 148 \text{ mm}$.

Le principal résultat de l'étude est l'existence d'un lien statistique significatif entre EIM et concentration en $PM_{2,5}$, et une augmentation de la concentration en $PM_{2,5}$ de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ s'accompagnant d'une d'augmentation de l'EIM de 5,9 % ($p = 0,04$), après ajustement pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et de revenus. La relation était plus marquée par ordre décroissant chez les femmes d'âge ≥ 60 ans, les sujets traités par hypolipémiants, et les non fumeurs avec une augmentation de l'EIM pour une variation de la concentration en $PM_{2,5}$ de 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de 19,2 %, 15,8 %, et 6,6 %, respectivement.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Si l'étude rapportée par Künzli *et al.* a permis d'établir pour une des premières fois chez l'homme une relation entre exposition chronique à la pollution atmosphérique (ici la concentration annuelle moyenne en $PM_{2,5}$) et maladie athéroscléreuse pré-clinique (évaluée par la mesure de l'EIM carotidienne, marqueur de substitution reconnu de l'atteinte athéroscléreuse, et en particulier coronaire), elle présente toutefois un certain nombre de limites.

Évaluation de l'exposition aux $PM_{2,5}$

Les concentrations extérieures en $PM_{2,5}$ au lieu de résidence sont un bon indicateur de l'exposition globale, mais elles doivent être déterminées avec une excellente précision et un géocodage adéquat. La présente étude utilise une forme avancée de géostatistique, utilisant comme variable les concentrations moyennes annuelles (pour l'année 2000) enregistrées par les 23 stations de mesure de la qualité de l'air couvrant Los Angeles.

La méthode d'évaluation des niveaux de $PM_{2,5}$ au lieu de domicile des sujets est efficace et robuste (comme le démontrent les études de sensibilité ainsi que les quelques statistiques de validation citées dans l'article). Elle utilise cependant les stations de mesure de la qualité de l'air, sans préciser leur spécification, en particulier leur proximité avec le trafic automobile. On peut sans

doute supposer que seules les stations dites "de fond urbain" ont été utilisées. Ce type de méthode peut par ailleurs correctement modéliser des événements exceptionnels (dans le temps comme dans leur répartition géographique), comme cela a été illustré, par exemple, par la modélisation de la pollution atmosphérique lors des feux de forêts californiens en 2003 [8]. Ainsi, ce genre de méthodologie améliore les approches basées sur la prise en compte des mesures sur les seules stations situées à proximité de la population étudiée [9]. Des approches hybrides (géostatistique pour la pollution de fond et utilisation de la distance à la voie de circulation comme variable additionnelle) peuvent être aussi utilisées (voir par exemple l'étude de Hoek *et al.* analysée dans le précédent numéro d'Extrapol). Cependant, d'autres approches sont possibles dans ce contexte d'étude épidémiologique, en particulier l'utilisation de modèles déterministes. Ainsi, des études récentes remettent en cause la relative homogénéité des concentrations de $PM_{2,5}$ à l'échelle intra urbaine et proposent une approche permettant une meilleure prise en compte des effets d'une topographie et d'une météorologie complexe [10]. Des méthodes de modélisation déterministe renforcée par une analyse Monte Carlo – Bayésienne, utilisant les données de mesure pour affiner les performances du modèle lagrangien employé ont ainsi été proposées [11]. Une synthèse de ces deux approches –géostatistique et déterministe– est possible [12], et la combinaison des données de sortie d'un modèle de dispersion et des données des stations de mesure par un krigage avec dérive externe permet non seulement d'affiner les prévisions de concentrations en particules mais aussi d'évaluer les incertitudes associées.

La concentration ambiante en particules est ainsi correctement estimée, cependant, la viabilité de la relation directe entre concentration extérieure et exposition totale des individus mérite également un examen approfondi. Si les concentrations en $PM_{2,5}$ mesurées par les stations fixes sont bien corrélées avec l'exposition résidentielle, qu'elle soit intérieure ou extérieure, il semblerait qu'elles soient faiblement corrélées avec l'exposition globale, ou tout au moins que ces concentrations soient de faibles indices de l'exposition pendant les jours de travail et de meilleurs indices pour les jours non travaillés [13], ce qui peut induire un biais suivant le type d'individu concerné. De plus, il semble exister d'importantes variations d'exposition pour une même population en fonction du lieu de résidence (comme pris en compte dans la présente étude), mais aussi en fonction du trafic automobile de proximité, du lieu de scolarisation/de travail et des budgets espaces-temps d'activités (comprenant, par exemple, en sus, les temps et modes de transports). Ce constat se complexifie encore lorsque l'on prend en compte les sources intérieures de pollution [14] ou certaines sources particulières influençant l'environnement intérieur [15], qui peuvent modifier notablement les bilans d'exposition. Ainsi, comme le recommande d'ailleurs N. Künzli dans

une autre publication [16], il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble temps/micro-environnement/activités pour affiner encore les études épidémiologiques.

L'étude analysée utilise une méthodologie d'estimation de l'exposition robuste et fiable, très fortement documentée et pleinement compatible avec le mode de construction des échantillons étudiés. L'utilisation de méthodes encore plus détaillées pour l'estimation des concentrations de particules et de l'exposition des individus permettrait certainement une meilleure compréhension des interactions et éventuels biais analysés dans l'article.

Liens entre exposition aux $PM_{2,5}$ et atteinte athéroscléreuse

Le choix d'une étude transversale associant une concentration annuelle moyenne sur une année donnée (même si celle-ci est, selon les auteurs, représentative de la durée d'inclusion des patients) et une seule mesure de l'EIM, limite la portée des résultats. Il aurait été ainsi intéressant d'étudier l'évolution de l'atteinte athéroscléreuse rapportée aux variations de concentration en $PM_{2,5}$ au cours du temps, permettant de limiter l'effet d'un biais important que constitue l'absence de données concernant la durée d'exposition à la pollution (*a priori* très variable selon les sujets), durée

qui joue vraisemblablement un rôle non négligeable dans la relation entre pollution et développement de l'athérosclérose.

Par ailleurs, la pollution atmosphérique comprend un mélange complexe de composés gazeux, liquides et solides, les particules en suspension étant elles-mêmes des composés mixtes solides et liquides, et plusieurs études épidémiologiques ont montré l'importance des interactions des différents composants de la pollution en termes d'effet cardio-vasculaire.

Enfin, la pertinence clinique et les implications potentielles en termes, notamment, de prévention cardio-vasculaire sont discutables puisque les mesures de l'EIM carotidienne retrouvées dans l'étude se situent dans des valeurs inférieures à celles habituellement rapportées dans la littérature comme associées à une augmentation significative du risque de complications cardio-vasculaires. De plus, quelques facteurs d'interactions discutés dans l'article (âge, sexe, niveau socioéconomique) se retrouvent dans d'autres études assez récentes (voir par exemple l'article de Jerrett *et al.* analysé dans ce numéro d'Extrapol) : il semble ainsi qu'un effort de recherche supplémentaire soit nécessaire pour une meilleure prise en compte de ces paramètres.

Les enseignements principaux de cet article, novateurs dans son approche, sont toutefois recevables.

Références

- [1] Dockery DW, Pope CA. Health effects of fine particulate air pollution : lines that connect. J Air Waste Manage Assoc 2006;56:709-42.
- [2] Dockery DW, Pope CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. N Engl J Med 1993;329:1 753-9.
- [3] Pope CA, Thun M, Namboodiri M. *et al.* Particulate Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study of US Adults. American J Respir Critical Care Med 1995;151:669-74.
- [4] Krewski D, Burnett R, Jerret M. *et al.* Mortality and long-term exposure to ambient air pollution : ongoing analyses based on the American cancer society cohort. J Toxicol Environm Health, Part A 2005;68:1 093-109.
- [5] Abbey DE, Nishino N, McDonnel WF *et al.* Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:373-82.
- [6] Peters A, Liu E, Verrier RL, Schwartz J *et al.* Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. Epidemiology 2000;11h11-7.
- [7] Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S *et al.* 25-year mortality and air pollution : results from the French PAARC survey. J Occup Environ Med 2005;62:543-60.
- [8] Wu J, Winer AM, Delfino RJ. Exposure assessment of particulate matter air pollution before, during, and after the 2003 Southern California wildfires. Atmos Environ. 2006. 40 (18):p.3333-48.
- [9] Woodruff TJ, PJD, Schoendorf KS. Fine particulate matter ($PM_{2,5}$) air pollution and selected causes of postneonatal infant mortality in California. Environ. Health Perspect. 2006. 114 (5):p.786-790.

- [10] Gaines Wilson, J and P Zawar-Reza. Intraurban-scale dispersion modelling of particulate matter concentrations : Applications for exposure estimates in cohort studies. *Atmos Environ* 2006. 40 (6):p.1 053-1 063.
- [11] Bergin, MS and JB Milford. Application of Bayesian Monte Carlo analysis to a Lagrangian photochemical air quality model. *Atmos Environ*, 2000. 34 (5):p.781-792.
- [12] Van de Kasstele, J and GJM Velders. Uncertainty assessment of local NO₂ concentrations derived from error-in-variable external drift kriging and its relationship to the 2010 air quality standard. *Atmos Environ*. In Press, Corrected Proof.
- [13] Kousa A *et al.* Exposure chain of urban air PM_{2,5}-associations between ambient fixed site, residential outdoor, indoor, workplace and personal exposures in four European cities in the EXPOLIS-study. *Atmos Environ*, 2002. 36 (18):p.3031-3039.
- [14] **Nerriere E *et al.*** Can we use fixed ambient air monitors to estimate population long-term exposure to air pollutants? The case of spatial variability in the Genotox ER study. *Environmental Research*, 2005. 97 (1):p.32-42.
- [15] **Levy JI, HEA, Ryan L, Richardson D. Students from the 1998 summer program in biostatistics,** Spengler J.- D. Particle concentrations in urban microenvironments. *Environ. Health Perspect.*, 2000. 108 (11):p.1 051-1 057.
- [16] **Schweizer C, ERD, Bayer-Oglesby L, Gauderman WJ, Ilacqua V, Jantunen M, Lai HK. Nieuwenhuijsen M, Künzli N.** Indoor time-microenvironment activity patterns in seven regions of Europe. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2006. online publication.