

Études américaines : le rêve européen ?

Par Daniel Eilstein

Département santé environnement,
Institut de veille sanitaire - Saint-Maurice, France

Se voir confier la rédaction de l'éditorial de ce numéro d'Extrapol est à la fois chose facile et difficile.

Facile parce que, reprenant la thématique de la précédente livraison¹ en la dédiant aux travaux américains, il est tiré bénéfice de l'exposé préalable de la problématique de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique. Celle-ci est analysée avec pertinence dans l'éditorial rédigé par Nino Kuenzli². Je ne saurais trop recommander la lecture de ce dernier. Celui-ci, en effet, consacre un paragraphe documenté à la définition de l'effet "long terme" de la pollution atmosphérique ainsi qu'à sa relation avec les effets "aigus" ou "subaigus". Il y est montré, aussi, qu'il n'est pas toujours aisé de "diagnostiquer" une étude portant réellement sur le long terme. De plus, il y est évoqué, comme corollaire, la pertinence (ou non) d'utiliser la survenue de symptômes aigus comme indicateur d'un effet chronique de la pollution atmosphérique.

Écrire ces lignes est, cependant, un exercice difficile parce qu'il est hasardeux d'aborder cette thématique sans s'exposer à des redites. Nous ne nous y risquons pas mais, pour compléter ce qui a été dit, nous noterons

toutefois une confusion fréquente lorsque l'on parle de "long terme" : par réflexe, nous attribuons le caractère de chronicité à la maladie alors qu'il revient à l'exposition. Nous associons ainsi souvent dans une chaîne causale l'exposition chronique et la maladie chronique³. Il se trouve que les maladies chroniques (cancer, bronchopathies chronique obstructives, asthme) sont souvent reliées à une exposition chronique, mais ceci ne fait pas loi. Une exposition répétée peut ainsi provoquer des effets aigus. D'ailleurs l'expression "effet à long terme" est peut-être maladroite, et il serait préférable de parler d'effets liés à une exposition "long terme" ou chronique. L'effet "à long terme" devrait s'interpréter comme conséquence plus ou moins définitive liée à une exposition aiguë ou non aiguë, et donc se traduire par une maladie chronique. Nous adopterons ici comme définition de "l'effet sur la santé d'une exposition à long terme à la pollution atmosphérique", la manifestation sanitaire qui, s'exprimant un jour donné, est lié à l'exposition à la pollution atmosphérique d'un grand nombre de jours précédant cette manifestation.

¹ Extrapol n° 29. Septembre 2006 : "Effets à long terme de la pollution atmosphérique : études européennes".

² "Une longue route pour comprendre les effets à long terme de la pollution atmosphérique" par Nino Kuenzli. Extrapol n° 29. Septembre 2006.

³ La notion d'effet "court terme" n'a rien à envier à celle du "long terme" puisque là aussi existe une confusion entretenue et fréquemment entendue : celle qui ne fait pas la différence entre l'effet à court terme et l'effet lié au pic de pollution.

Le temps des décisions...

Ceci posé, que faire dire à cet éditorial ? Si l'on en revient à la fonction de l'éditorial comme article devant prendre position, la thématique présente est l'occasion d'évoquer le débat qui anime le milieu des scientifiques et des acteurs du champ de la pollution atmosphérique : la norme que le Parlement européen tend à adopter relativement aux particules $PM_{2,5}$ et PM_{10} . Les députés européens, en septembre dernier, ont proposé d'imposer à l'horizon 2010 les plafonds des concentrations moyennes annuelles de ces particules à 20 et 33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, respectivement. Bien qu'inférieures aux plafonds recommandés par la Commission européenne (25 et 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ces normes sont assorties, cependant, d'un ensemble de dispositions et de dérogations pour les zones les plus touchées. Cela serait, pour ces régions, un prétexte pour ne pas lutter contre l'émission de particules et de polluants auxquels la communauté scientifique attribue 360 000 décès prématurés dans l'Union

... La maturation des outils

Ce numéro d'Extrapol est le témoin d'un aboutissement et suscite une émotion certaine. Lorsque l'on osait un premier pas dans cette discipline, il y a une quinzaine d'années, l'on ne manquait pas de découvrir les deux articles mythiques de Dockery [2] et de Pope [3]. Ces articles témoignaient de l'idéal à atteindre dans le domaine des effets liés à l'exposition chronique, alors que l'on était encore tout juste préoccupé de l'analyse et de l'exploitation des résultats (et de ce qu'on savait) sur les effets "court terme" de la pollution atmosphérique. Les travaux dont il est question étaient pour les épidémiologistes d'énormes machines, des *omégas* réservés aux seuls États-Unis et faisaient partie des champs que l'on se réservait d'explorer lorsque le "court terme" serait parfaitement maîtrisé. Un doute persistait car nous savions que les effets de l'exposition "long terme" étaient plus difficiles à mettre en évidence et que ces études (en tout cas avec la qualité qu'elles affichaient) étaient les *seules du marché*. L'impatience était aussi au rendez-vous car il nous était souvent opposé que les effets dont nous alertions la communauté scientifique (les effets "court terme") étaient négligeables devant d'autres risques (tabac, accidents de la circulation, obésité), et nous restions persuadés que la prise en compte de effets "long terme" permettrait, sinon de mettre la pollution atmosphérique au même niveau que ces grands risques, au moins placerait celle-ci dans la "cour des grands". Aujourd'hui, c'est chose faite. Les effets "court terme" sont analysés de façon codifiée et rigoureuse (analyses de séries temporelles, modèles additifs généralisés,

européenne. Plus récemment, les ministres européens de l'environnement se sont prononcés en faveur d'un plafond de concentration des $PM_{2,5}$ à 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2015 ! Ce niveau est non seulement supérieur à celui issu des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé mais est, de plus, supérieur à celui proposé par le Parlement européen. D'ailleurs, on le verra ici, la majorité des articles analysés dans ce numéro est consacrée aux particules et, si l'on veut avoir une vue générale de la problématique, il est possible de se référer à une excellente synthèse réalisée par Pope et Dockery [1]. Il est donc très souhaitable que de plus en plus de travaux soient consacrés au "long terme". La publication de deux numéros successifs d'Extrapol contribue ainsi, en faisant un état des connaissances du sujet, à resserrer les rangs des acteurs concernés et inquiets des dangers liés à la pollution atmosphérique.

retards polynomiaux) et il est temps de considérer le "long terme" d'autant plus, qu'entre temps, le nombre d'études sur le sujet a fortement augmenté et, fait non négligeable, des ré-analyses des deux grandes études citées plus haut ont été réalisées. Ce numéro d'Extrapol est là, comme miroir de cette *aventure*.

Avant de procéder à la présentation des articles analysés ici, rajoutons encore que nous ne sommes plus à l'époque des découvertes et des démonstrations rapides et éclatantes (découverte de la gravité universelle, effet du tabac sur le cancer du poumon ou grandes et célèbres démonstrations mathématiques). Aujourd'hui, la science procède par petits pas. Il en est ainsi de la mise en évidence des effets délétères de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique. La démonstration s'effectue par un *tachisme* remplissant peu à peu le tableau et révélant *in fine* l'ensemble de la construction. Les études dédiées à ces effets s'adressent (*s'attaquent*) ainsi à différents niveaux d'indicateurs sanitaires : la mortalité (Krewski *et al.*, Pope *et al.* 2002, Pope *et al.* 2004, Villeneuve *et al.*, Laden *et al.*, Finkestein *et al.*), les pathologies (Chen *et al.*) et les différentes étapes physiopathologiques de la chaîne causale (Gauderman *et al.* 2002, Gauderman *et al.* 2004, Künzli *et al.*). Pour ce qui est des facteurs explicatifs, le tableau se remplit aussi puisque sont étudiées les interactions entre la qualité de l'air et le *statut* social (Finkestein *et al.*) ou la responsabilité de l'automobile quant à la mortalité (Jerret *et al.*).

Les études de cohortes

L'arme de choix, quand il s'agit d'aborder le domaine des effets sanitaires liés à une exposition chronique, est l'étude de cohortes. Plus précisément, il s'agit d'études exposés-non exposés qui se basent sur le suivi dans le temps de deux ou plusieurs groupes (cohortes) de sujets dont le caractère différentiel prépondérant est l'exposition au facteur de risque étudié. En d'autres termes, on recherche l'émergence d'événements sanitaires (décès, admissions hospitalières, par exemple) au sein de cohortes exposées à des niveaux de facteurs de risque (ici la pollution atmosphérique) différents. Si le facteur d'exposition étudié est "à risque", il devrait être trouvé d'autant plus d'événements sanitaires que le niveau d'exposition est élevé. L'approche statistique repose, en général, sur une analyse *de survie*. Ces études permettent de tenir compte de nombreux facteurs individuels et ne se referment pas sur l'analyse d'une seule pathologie. Aussi permettent-elles de s'intéresser à tout un ensemble d'occurrences sanitaires. Le revers de la médaille est la lourdeur de ce type d'études car nécessitant un long temps de suivi et un nombre important de sujets engagés dans les cohortes étudiées.

Les deux premières grandes cohortes américaines dont les auteurs ont été évoqués plus haut [2,3] sont l'étude dite "des six villes" et l'étude de l'"American Cancer Society" (ACS), respectivement. La première concernait 8000 personnes suivies dans six villes pendant 16 ans, puis pendant 9 ans supplémentaires (Laden *et al.*). La seconde a suivi près de 600000 sujets de 1982 à 1989 dans l'ensemble des États-Unis [3]. L'étude a, elle aussi, été prolongée jusqu'en 1998 (Pope *et al.* 2002, Pope *et al.* 2004). Les conclusions de ces deux études avaient suscité, à l'époque, un ensemble de débats opposant industriels et scientifiques, les premiers remettant en cause la robustesse de la méthodologie employée. Il avait alors été décidé de faire ré-analyser ces travaux par le Health Effect Institute (Krewsky *et al.*, Villeneuve *et al.*). Les résultats obtenus par les travaux initiaux seront finalement confirmés en grande partie par cette expertise, comme on le verra dans les analyses figurant dans les pages qui suivent ainsi que dans une synthèse concernant plus particulièrement l'étude de l'ACS réalisée par Daniel Krewsky en 2005 [4]. Ces résultats nous confortent dans la connaissance des effets délétères des particules fines sur la santé cardio-respiratoire. Ils confirment, en effet, l'existence d'une association statistiquement significative entre l'exposition "long terme" aux PM_{2,5} et la mortalité cardio-pulmonaire ainsi que la mortalité cardio-vasculaire (Laden *et al.*, Pope *et al.* 2002, Pope *et al.* 2004). La relation avec la mortalité respiratoire n'est, par contre, pas mise en évidence. Les risques relatifs (RR) estimés dans ces deux études servent de base au calcul du nombre de décès attribuables à l'exposition chronique à la pollution particulaire. Les travaux européens utilisent aussi ces RR

pour ces calculs, et la pertinence de la transposition des risques américains en Europe pose question. Aussi est-il souhaitable que les études de cohortes deviennent de plus en plus fréquentes dans nos régions (voir Extrapol n° 29). Au palmarès des études de cohortes célèbres figure aussi la cohorte AHSMOG¹ [5]. Le tabac représentant l'un des principaux pourvoyeurs de risque des maladies cardio-pulmonaires, faire une étude portant sur des non-fumeurs permettait de s'affranchir d'un facteur de confusion non négligeable et plaçait hommes et femmes presque au même niveau sur la grille de départ face à la pollution atmosphérique. Chez les femmes, ont ainsi été montrées des associations statistiquement significatives entre la mortalité par pathologies coronariennes et les particules (PM_{2,5} et PM₁₀) alors qu'aucune relation n'était trouvée chez les hommes (Chen *et al.*). Cette étude est intéressante en ce qu'elle permet de générer des hypothèses sur la susceptibilité de l'appareil cardio-vasculaire à la qualité de l'air plus ou moins importante selon le sexe (dépôts pulmonaires de particules plus importants chez les femmes?).

La réalité de la relation (causale?) entre la pollution atmosphérique et la mortalité ne rencontrant plus beaucoup d'opposition, s'est posée la question de l'anticipation du décès attribuable à l'exposition. Certains auteurs y ont répondu, non pas en termes d'anticipation de la date du décès mais plutôt en termes d'anticipation des taux de mortalité (Jerret *et al.*). Cela peut se traduire par un "vieillissement accéléré" induit par la pollution de l'air. Ce "vieillissement" pourrait ainsi être "avancé", en moyenne, de deux ans et demi. Ceci demande à être confirmé par des travaux complémentaires car un certain nombre de biais affectent la robustesse des résultats de cette étude.

La mortalité n'est pas le seul indicateur sanitaire pertinent et un ensemble de travaux se sont intéressés à la morbidité. Nous savons que, parmi les populations fragiles, on compte les jeunes enfants. Ceux-ci sont très exposés aux dangers de la pollution de l'air en raison de l'immaturation de leur appareil respiratoire. Aussi font-ils l'objet de messages de précaution particuliers en cas d'augmentation des niveaux de polluants. Il semblerait que le danger soit encore aggravé par l'effet de ralentissement de la croissance de l'appareil pulmonaire que l'on attribue à la pollution atmosphérique (Gauderman *et al.* 2002, Gauderman *et al.* 2004). Cette présomption tire sa source de l'étude de la cohorte dite *Children's Health Study*. Un ensemble de paramètres fonctionnels respiratoires a été mesuré. Ces paramètres représentaient l'état de maturation pulmonaire de l'enfant et de l'adolescent et leurs anomalies ont été associées à la pollution atmosphérique (O₃, NO₂ ou PM_{2,5} selon le paramètre) et pouvaient présager d'une fragilité respiratoire chez l'adulte héritée de la période infantile.

¹ Adventist health study on the health effects of smog.

Les études transversales

Ces études sont une autre façon d'aborder l'étude des effets chroniques de la pollution atmosphérique. Elles sont plus *légères* et permettent de prendre en compte des variables écologiques telles que la localisation des individus à une échelle plus appropriée qui est celle des *îlots* (en gros, un pâté de maison ou une zone limitée par des voies) que l'on peut ainsi caractériser par des variables socio-économiques. Elles ont aussi l'avantage d'être plus représentatives que les cohortes auxquelles on fait le reproche d'approcher la population générale de façon quelque peu artificielle. Il est ainsi possible de mettre en évidence une interaction entre les déterminants sociaux et la pollution atmosphérique, ou au moins de prendre en compte les déterminants sociaux en tant que facteurs de confusion lors de l'analyse des effets des polluants sur la santé.

L'étude des relations entre l'exposition chronique aux particules et la mortalité (toutes causes hors causes accidentelles, pour causes cardio-respiratoires et par cancer) fait l'objet d'un article analysé dans les pages qui suivent (Jerret *et al.*). Les niveaux des particules sont statistiquement associés aux différents types de taux de mortalité, même après prise en compte des facteurs sociaux et du tabagisme. Cette méthode permet, de plus, de tenir compte de la variabilité intra-urbaine de l'exposition à la pollution atmosphérique. Il faut d'ailleurs noter, qu'en France, cette approche n'est pas possible en

raison de l'absence de données de mortalité accessibles à une échelle aussi petite.

La pathologie cardio-vasculaire est dominée par deux grandes entités nosologiques : les troubles du rythme et l'athérosclérose, tous deux grands pourvoyeurs de maladies coronariennes. L'analyse des deux types d'entités est une étape intermédiaire entre celle des phénomènes physiopathologiques et celle des indicateurs généraux couramment étudiés comme la mortalité et les hospitalisations liées à la maladie coronarienne. Les troubles du rythme ont fait l'objet d'étude des effets "à court terme" de la pollution particulaire [6], l'athérosclérose est étudiée dans un travail de type "long terme" qui figure dans ce numéro (Künzli *et al.*). Cette étude est transversale et associe la concentration annuelle en particules PM_{2,5} et l'athérosclérose traduite par l'épaisseur intima-média¹ de l'artère carotide mesurée par échographie. Les résultats montrent, outre l'association statistiquement significative entre le niveau des PM_{2,5} et l'épaisseur de la paroi artérielle, une dépendance vis-à-vis d'un ensemble de facteurs (âge, sexe, traitement hypocholestérolémiant). Cependant, des remarques peuvent être formulées quant à la fiabilité des conclusions de ce travail.

Un futur numéro d'Extrapol sur les études françaises ?

En France, pour l'instant, il n'existe pas d'étude relative à l'effet de l'exposition chronique à la pollution atmosphérique en dehors de l'étude PAARC [7], analysée dans le précédent numéro d'Extrapol. Or, comme il a été dit plus haut, persiste toujours le doute sur la similarité des risques estimés en Amérique et en Europe (différences des populations, des facteurs de risques). La mise en place du suivi de cohortes *ad hoc* suffisamment grandes pour espérer obtenir des résultats statistiquement significatifs est difficilement réalisable.

On s'oriente actuellement plutôt vers l'étude des effets de la pollution de l'air sur un ensemble de cohortes existant déjà. La difficulté liée à ce type d'analyse est due au fait que l'exposition à la pollution atmosphérique n'a pas été prise en compte dans ces études de cohortes préexistantes et qu'il faut apporter des modifications au protocole de recueil des données. Le Programme air et santé dans neuf villes françaises (Psas 9) de l'InVS a d'ores et déjà entamé une réflexion sur cette approche.

¹ L'intima et la média sont deux couches de tissu constitutives de la paroi artérielle.

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;329:1753-9.
- [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;68:1093-109.
- [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.