

Liens entre pollution particulaire et mortalité au sein de la cohorte de l'American Cancer Society : ré-analyse des résultats originaux et analyses complémentaires

Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution

Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD.
JAMA 2002; 287:1132-41.

Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution

Pope CA III, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Godleski J.-J. Circulation 2004; 109:71-7.

Overview of the reanalysis of the Harvard six cities study and American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality *

Krewski D, Burnett RT, Goldberg MS, Hoover BK, Siemiatycki J, Jerrett M, Abrahamowicz M, White WH.
J. Toxicol. Environ. Health Part A, 2003; 66:1507-51.

Analyses commentées par

Christophe Declercq ¹, Yvon Le Moullec ² et
Sophie Larrieu ³

¹ Observatoire régional de la santé Nord-Pas-de-Calais, Lille

² Laboratoire d'Hygiène de la Ville de Paris

³ Institut de veille sanitaire, Bordeaux

* Le texte de cet article analysé a déjà été publié dans *Reanalysis of the Harvard six cities study and the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality*. Cambridge : Health Effects Institute, 2000. De plus, l'analyse présentée ici ne concerne que les résultats de l'étude de la cohorte de l'American Cancer Society.

■ Contexte

Si les effets à court terme de la pollution atmosphérique ont été largement étudiés, les effets à long terme, en revanche, ont été beaucoup moins explorés car leur étude nécessite la mise en place de cohortes de grande envergure à la fois en termes d'effectif et de temps de suivi. La plus grosse étude de cohorte initiée dans cet objectif est celle de l'American Cancer Society (ACS), dont les résultats ont été publiés au milieu des années 90. Elle portait sur plusieurs centaines de milliers d'Américains vivant dans les 50 états, les districts de Colombia et de Puerto Rico, suivis pendant 16 ans afin d'étudier les effets de la pollution sur la mortalité cardio-pulmonaire. Ses résultats, ainsi que

ceux d'une autre cohorte américaine, l'étude des 6 villes, ont joué un rôle majeur dans les débats publics autour des valeurs de référence proposées par l'US-EPA (Agence de protection de l'environnement des États-Unis d'Amérique) pour les particules en suspension. Certains acteurs de ce débat ont alors pointé ce qu'ils considéraient comme des limites de ces études : biais introduit par la non prise en compte de facteurs de confusion potentiels (sédentarité, exposition passive ou active à la fumée de cigarette, facteurs climatiques) et suggéré que les résultats obtenus pourraient être différents si des modèles statistiques alternatifs avaient été utilisés. L'US-EPA a alors fait l'objet de pressions importantes de représentants de l'industrie, du monde politique et de scientifiques, visant à mettre les données originales de ces deux études à disposition pour des analyses complémentaires. L'université de Harvard et l'American Cancer Society ont alors proposé à l'US-EPA de confier une mission de ré-analyse des données des deux études au Health Effects Institute (HEI), une organisation indépendante financée à part égale par l'US-EPA et l'industrie automobile. Le HEI a alors désigné un groupe d'experts pour lancer un appel d'offres pour cette ré-analyse : c'est une équipe de chercheurs canadiens et américains, animée par Daniel Krewski, de l'université d'Ottawa, qui a été retenue pour entreprendre la ré-analyse.

Le but de cette lecture critique est de présenter les principaux résultats obtenus dans le cadre de l'ACS concernant les effets à long terme de la pollution atmosphérique ainsi que ceux de la ré-analyse initiée par le HEI. Dans un premier temps, nous présenterons donc les méthodes globales utilisées dans la cohorte de l'ACS en termes de recrutement des sujets, de données recueillies et de mesure de l'exposition à la pollution atmosphérique. Puis nous résumerons et discuterons brièvement trois articles publiés dans le cadre de cette étude, deux portant sur des résultats originaux concernant la mortalité cardio-pulmonaire et le troisième portant sur la ré-analyse des données de l'ACS. Enfin, nous ferons un commentaire général sur l'étude de l'ACS et ses apports en épidémiologie environnementale.

■ Méthodes générales de l'ACS

Population d'étude

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'une étude prospective plus large, la Cancer Prevention Study. En 1982, des volontaires de l'ACS ont recruté environ 1,2 million d'adultes, généralement des voisins ou des amis, résidant dans les 50 états américains, les districts de Columbia et de Puerto Rico. Pour être recrutés, les sujets devaient avoir au moins 30 ans et être membre d'une famille comportant au moins une personne de 45 ans ou plus. Pour l'étude des effets à long terme de la pollution atmosphérique sur la mortalité, seuls les sujets

pour lesquels une estimation de l'exposition était possible ont été inclus, soit moins de la moitié des sujets recrutés lors de la mise en place de la cohorte de l'ACS.

Données recueillies

À l'inclusion dans la cohorte en 1982, les sujets ont rempli un questionnaire comportant des questions sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le mode de vie, la taille, le poids, le statut tabagique, la consommation d'alcool, les expositions professionnelles et les habitudes alimentaires.

Le statut vital des sujets a ensuite été renseigné régulièrement pendant une période de 16 ans. Il a tout d'abord été recueilli à trois reprises par les volontaires de l'ACS, en 1984, 1986 puis 1988. Puis un lien automatique avec la base nationale des décès a permis de collecter ce statut vital ainsi que les causes de décès (codées selon la 9^{ème} version de la classification internationale des maladies) jusqu'en 1998.

Mesure de l'exposition à la pollution

Les participants n'ont pas bénéficié de mesurages spécifiques pour évaluer leur exposition à la pollution atmosphérique ; les données utilisées proviennent de réseaux de surveillance, nationaux ou régionaux, existant aux États-Unis au début des années 1980. Ces réseaux IPMN (Inhalable Particle Monitoring Network), AIRS (Aerometric Information Retrieval System) et NAD (National Aerometric Database) ont permis de recueillir, à l'échelle trimestrielle, des valeurs de concentrations atmosphériques concernant plusieurs polluants gazeux (SO_2 , NO_2 , CO et O_3) et surtout particulaires ($\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} , PM_{15} , $\text{PM}_{15-2,5}$, TSP, sulfates).

Chaque participant a été affecté à une agglomération selon le code postal de son domicile au moment de son incorporation dans l'étude. Compte tenu des objectifs des articles, qui se focalisent sur les risques liés aux $\text{PM}_{2,5}$ et, dans une moindre mesure, aux sulfates, nous présenterons uniquement les indices d'exposition retenus pour ces deux polluants.

Entre 1979 et 1983, les mesures de $\text{PM}_{2,5}$ couvraient 61 agglomérations, ce qui permet d'attribuer une valeur moyenne d'exposition à environ 360 000 participants. Pour la période 1999-2000, les mesures ont concerné 116 zones urbanisées où vivaient 500 000 personnes. Dans les deux cas, les prélèvements étaient effectués par des échantillonneurs de type "dichotomus" et la mesure était une gravimétrie classique.

S'agissant des sulfates, les mesures en 1980-1981 couvraient l'ensemble du territoire des États-Unis. Les données sont disponibles pour 149 villes (572 000 personnes), mais le prélèvement sur filtre en fibre de verre conduisait à des artefacts (conversion

du SO₂ gazeux en sulfates particulaires sur le filtre), ce qui a nécessité la correction des valeurs en ajustant selon les régions. Dans certains États, les mesures de sulfates se sont poursuivies de 1982 à 1998, sous l'égide de l'US-EPA, permettant d'apprécier l'exposition de 269 000 participants répartis dans 53 villes. Les mesures s'effectuent alors sans risque d'artefact en analysant, par chromatographie ionique, les filtres en téflon utilisés pour la mesure des PM₁₀.

Les auteurs proposent donc deux indices d'exposition pour les sulfates : la valeur moyenne sur la période 1980-1981 après ajustement, ou la valeur moyenne de l'année 1990 qui est centrale sur la période 1982-1998. Il est à noter que, pour ces deux périodes, les valeurs moyennes calculées sont très proches, soit respectivement 6,5 et 6,2 µg/m³.

■ Résumé des études

■ Cancer du poumon, mortalité cardio-pulmonaire et exposition à long terme aux particules fines

Objectifs

Étudier l'association entre l'exposition à long terme aux particules fines et aux polluants gazeux d'une part, et la mortalité cardio-pulmonaire, d'autre part.

Méthodes

Cette étude a porté sur les sujets de la Cancer Prevention Study résidant dans des zones urbaines où des données de pollution étaient disponibles, soit de 269 000 à 590 000 sujets selon la période et le polluant considéré. Le risque relatif de décès a été estimé par des modèles de Cox à effets aléatoires. Les analyses ont été réalisées pour trois indicateurs de mortalité : toutes causes, cardio-pulmonaire (CIM-9 : 401-440 et 460-519) et par cancer du poumon (CIM-9 : 162) ; et pour les trois indicateurs de pollution : PM_{2,5} mesurées sur les périodes 1979-1983, 1999-2000, et la moyenne des deux. Elles ont ensuite été répétées pour d'autres polluants : PM₁₀, PM₁₅, TSP, SO₂, NO₂, CO et O₃.

Résultats

Les concentrations moyennes de PM_{2,5} au cours des deux périodes de mesure étaient fortement corrélées. Quel que soit l'indicateur de pollution considéré, celui-ci était significativement associé aux trois indicateurs de mortalité (toutes causes, cardio-pulmonaire et par cancer du poumon), mais pas à la mortalité toutes causes non cardio-pulmonaires. Le risque relatif de décès était d'autant plus élevé que la cause de décès était spécifique (exemple pour la moyenne des deux périodes : RR = 1,06

IC95 % [1,03 ; 1,11], 1,09 [1,03 ; 1,16] et 1,14 [1,04 ; 1,23] pour la mortalité toutes causes, cardio-pulmonaire et par cancer du poumon respectivement, et RR = 1,01 [0,95 ; 1,06] pour les autres causes). Après ajustement sur le statut tabagique, l'éducation et le mode de vie, l'ajout des autres co-variables modifiait peu les associations estimées. Les analyses stratifiées ont révélé que l'association entre pollution et mortalité cardio-pulmonaire et par cancer du poumon était plus forte chez les sujets à bas niveau d'étude et chez les non fumeurs. Les analyses concernant les autres polluants ont montré des associations similaires avec les particules sulfatées, et des associations allant dans le même sens, mais plus faibles, avec les PM₁₀ et les PM₁₅. Parmi les polluants gazeux considérés, seul le SO₂ était associé aux trois indicateurs de mortalité considérés, mais également à la mortalité pour toutes causes non cardio-pulmonaires.

Discussion

Les associations observées dans cette étude sont robustes et restent significatives, même après ajustement sur de nombreux facteurs de risque individuels qui les modifient peu. De plus, l'ajout d'effets aléatoires dans les modèles utilisés permet *a priori* d'exclure que les relations observées soient dues à des disparités régionales ou spatiales. Ces associations n'étaient pas observées pour les polluants gazeux et semblaient linéaires. Bien que l'existence d'autres facteurs de confusion ne puisse pas être exclue, cette étude suggère que l'exposition à long terme aux particules fines à des teneurs communément observées en milieu urbain serait un facteur de risque indépendant et important de mortalité cardio-pulmonaire.

■ Mortalité cardio-vasculaire et exposition à long terme à la pollution atmosphérique particulaire

Objectif

L'étude précédente a montré une association entre la mortalité cardio-pulmonaire et la pollution particulaire, mais n'a pas permis d'étudier plus précisément les liens avec des maladies plus spécifiques. L'objectif de cette étude était donc d'étudier les liens à long terme entre la pollution particulaire et certaines pathologies cardio-pulmonaires spécifiques afin de mieux comprendre les mécanismes intervenant dans la relation entre PM et mortalité.

Méthodes

Les analyses ont été menées selon les mêmes méthodes que celles décrites dans l'étude précédente. Les risques relatifs de décès ont été estimés en fonction de l'exposition à long terme aux PM_{2,5} par des modèles de Cox, en ajustant sur les facteurs individuels des

sujets. Les analyses ont été répétées pour les causes de décès suivantes : toutes pathologies cardio-vasculaires, pathologies cardiaques ischémiques, arythmie/arrêt cardiaque, hypertension, pathologie cérébrovasculaire, diabète, autres pathologies cardio-vasculaires, pathologies respiratoires, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), pneumonie/grippe et autres pathologies respiratoires ; et pour les trois indicateurs de pollution : $PM_{2,5}$ mesurées sur les périodes 1979-1983, 1999-2000, et la moyenne des deux.

Résultats

Au cours des 16 années de suivi, 22,5 % des sujets sont décédés, dont plus de la moitié de cause cardio-pulmonaire. Des risques similaires ont été observés en utilisant les trois indicateurs de pollution particulaire. Des associations significatives ont été trouvées entre les $PM_{2,5}$ et la mortalité cardio-vasculaire (RR associé à une augmentation de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de l'indicateur moyen = 1,12 [1,08 ; 1,15], par pathologies cardiaques ischémiques RR = 1,18 [1,14 ; 1,23], et par arythmie/arrêt cardiaque RR = 1,13 [1,05 ; 1,21]), mais pas pour les autres pathologies cardio-vasculaires considérées. Aucune augmentation du risque de pathologies respiratoires n'a été observée, et le risque de décès par maladie du système respiratoire ou par BPCO était même inversement associé à l'exposition aux $PM_{2,5}$, RR = 0,92 [0,86 ; 0,98] et RR = 0,84 [0,77 ; 0,93] respectivement. En revanche, le statut tabagique était significativement associé à toutes les pathologies considérées et les analyses ont donc été répétées en stratifiant sur cette variable. Une des différences les plus notables était que, chez les sujets n'ayant jamais fumé, l'augmentation des $PM_{2,5}$ était significativement associée au risque de décès par pneumonie/grippe RR = 1,20 [1,02 ; 1,41] et que les associations inverses avec les autres pathologies respiratoires n'étaient pas retrouvées.

Discussion

L'association robuste retrouvée entre l'exposition à long terme aux PM et la mortalité par pathologies cardio-vasculaires, et notamment par cardiopathies ischémiques, est concordante avec les hypothèses biologiques. En effet, les études expérimentales ont montré que l'exposition aux particules fines engendrait une réponse inflammatoire et accélérerait l'athérosclérose. De même, l'association avec les décès par arythmie/arrêt cardiaque supporte les études ayant montré qu'une exposition aux PM aurait un impact sur la variabilité de la fréquence cardiaque.

En revanche, cette étude n'a pas montré d'association significative entre les indicateurs de pollution et la mortalité pour causes respiratoires, alors que plusieurs études de séries temporelles ont montré un tel lien à court terme. En particulier, cette étude ne confirme pas l'hypothèse

selon laquelle l'exposition à long terme aux particules fines accélérerait la progression de la BPCO, comme cela avait été soulevé par d'autres études. Cependant, la classification des décès présente des limites ; par exemple, un sujet atteint de BPCO a un risque plus élevé qu'un sujet sain de décéder d'une pneumonie, mais ne sera pas comptabilisé dans ce type d'étude comme étant décédé à cause de sa BPCO. Cependant, une forte association ayant été retrouvée entre le statut tabagique et la mortalité respiratoire, l'absence de lien entre les PM et ce type de mortalité ne peut pas s'expliquer totalement par des problèmes de classification. Pour l'expliquer, les auteurs suggèrent donc que si l'exposition à long terme aux PM constitue un facteur de risque de survenue de pathologies cardio-vasculaires, elle jouerait surtout un rôle de facteur aggravant chez des sujets présentant une pathologie respiratoire préexistante.

■ Vue d'ensemble de la ré-analyse des relations entre la pollution particulaire et la mortalité dans l'étude des six villes de l'université de Harvard et dans l'étude de l'American Cancer Society

Objectifs

Les objectifs fixés à cette mission de ré-analyse étaient :

- de vérifier et de valider les résultats originaux, en conduisant un audit de la qualité des données originales et en reproduisant les résultats numériques originaux (phase I) ;
- de conduire des analyses complémentaires afin de tester la sensibilité des résultats, en particulier en utilisant des approches statistiques différentes et éventuellement de nouvelles données (phase II).

Méthodes

Phase I (audit de la qualité des données et de la reproductibilité des résultats)

Les auteurs ont tiré au sort séparément 250 questionnaires et 250 certificats de décès afin de rechercher des erreurs de codage ou de saisie. D'autre part, ils ont consulté la documentation de l'étude, les guides de codage, les programmes informatiques et les procédures de conservation des dossiers et de détection d'erreurs. Ils ont également examiné les données de qualité de l'air utilisées dans l'étude. En ce qui concerne ce dernier point, l'étude étant toujours en cours, ces données sont évolutives et les auteurs de l'audit n'ont pu examiner qu'un fichier reconstruit conformément à celui qui avait été utilisé pour l'analyse initiale et non pas le fichier original. Les auteurs de l'audit ont ensuite reproduit

l'analyse statistique réalisée initialement avec les mêmes fichiers d'analyse que les auteurs de l'analyse initiale.

Phase II (analyse de sensibilité)

Cette analyse a concerné principalement les particules fines et les sulfates, et leur relation avec la mortalité. Les auteurs de la ré-analyse ont d'abord examiné la sensibilité des résultats à l'emploi de *modèles de risque alternatifs* : modèles de Cox prenant l'âge au lieu du temps de suivi comme échelle de temps, modèles de Cox avec inclusion de variables supplémentaires (variables décrivant de manière plus détaillée l'exposition active et passive à la fumée de tabac et le niveau d'études, termes quadratiques pour les variables continues afin de prendre en compte d'éventuels effets non linéaires sur la mortalité).

Ensuite, les auteurs de la ré-analyse ont cherché à *identifier des sous-groupes sensibles*, en testant l'interaction entre polluants d'une part, et sexe, niveau d'études et statut marital, d'autre part. Les auteurs de la ré-analyse ont également examiné l'impact sur les résultats de la prise en compte :

- de l'inclusion de variables individuelles décrivant de manière plus fine les *expositions professionnelles* : un indice global de propreté de l'environnement de travail et une variable binaire décrivant l'exposition ou non à des cancérigènes professionnels ;
- de l'emploi de *données complémentaires d'exposition aux particules*, en particulier en utilisant des données complémentaires leur permettant d'étendre la période de calcul de l'exposition (1980-1989 au lieu de la seule année 1980 prise en compte par les auteurs de l'analyse initiale) et le nombre de villes pour lesquelles un indice d'exposition aux particules fines était disponible (63 villes au lieu de 50 dans l'analyse initiale). Les auteurs ont également considéré une méthode alternative d'estimation de la concentration de sulfates, permettant de corriger un artefact de la méthode de mesure ;
- de l'emploi de méthodes plus souples pour spécifier la forme, éventuellement non linéaire, de la relation entre particules et mortalité, à l'aide de *splines* de régression ;
- de l'inclusion de 20 *variables écologiques*, c'est-à-dire mesurées à l'échelle des aires métropolitaines, ayant trait aux caractéristiques démographiques, socio-économiques, sanitaires, climatiques et environnementales (en particulier concentrations atmosphériques d'ozone, de dioxyde de soufre et dureté de l'eau) de ces zones.

Enfin, les auteurs ont réalisé un certain nombre d'analyses spatiales visant à prendre en compte la structure spatiale des données de pollution particulière et des variables écologiques, qu'ils avaient pu mettre en évidence en cartographiant ces variables. Ces

analyses ont été mises en œuvre en utilisant une méthodologie reposant sur un modèle de régression à deux étapes. À la première étape, les risques de mortalité spécifiques des villes étaient estimés avec un modèle de Cox incluant une variable indicatrice pour chaque ville. À la deuxième étape, les auteurs ont analysé les relations entre le logarithme du risque relatif de chaque ville et les variables écologiques mentionnées ci-dessus. Quatre types de modèles ont été utilisés : un modèle considérant les observations individuelles de chaque sujet comme indépendantes, un modèle utilisant un effet aléatoire pour décrire la variabilité entre villes, un modèle incluant une variable indicatrice décrivant chacune des sept grandes régions des États-Unis et, enfin, un modèle spatial prenant en compte l'autocorrélation spatiale, c'est-à-dire la ressemblance entre villes proches. Ce dernier type de modèle n'a été appliqué qu'aux données concernant les sulfates car le nombre de villes avec des données pour les particules fines était insuffisant.

Résultats

Phase I

Contrairement à l'étude des six villes, pour laquelle le recueil des données était entièrement sous le contrôle de l'équipe de l'université de Harvard, l'analyse des données de l'ACS a été réalisée secondairement sur des données recueillies par une autre équipe. L'audit n'a donc pu porter que sur les données utilisées par les auteurs de la publication. Il a permis de repérer quelques erreurs portant sur la sélection des patients retenus pour l'analyse, sur le codage des causes de décès et des professions. D'autre part, les auteurs de la ré-analyse n'ont pu disposer du fichier de données sur les polluants utilisés par les auteurs de l'analyse initiale, mais ils ont entièrement reconstruit un fichier de données d'exposition à partir des sources utilisées par les auteurs, ce qui a confirmé la validité des données initiales.

Les auteurs de l'audit ont pu reproduire les résultats publiés initialement, l'inclusion des sujets exclus par erreur conduisant à obtenir des estimations de risque relatif légèrement majorés. L'audit a donc permis de démontrer la bonne qualité des données et des résultats de l'analyse initiale.

Phase II

Les résultats de la ré-analyse ne remettent pas en question l'essentiel des conclusions de l'étude initiale et démontrent la robustesse de ces conclusions. Cependant, les analyses approfondies et sophistiquées réalisées au cours de la ré-analyse ont permis de mettre en évidence un certains de points intéressants sur le plan scientifique :

- d'une part, l'inclusion de variables individuelles supplémentaires dans les modèles de Cox n'a pas d'impact sur les estimations de risques relatifs. D'autre part, l'analyse initiale ayant porté sur la mortalité cardio-pulmonaire, les auteurs de la ré-analyse ont analysé séparément l'impact des particules fines et des sulfates sur la mortalité cardiaque et respiratoire. Ils ont observé un impact significatif sur la mortalité cardiaque (avec des risques relatifs légèrement plus élevés que pour l'ensemble de la mortalité cardio-pulmonaire) mais non pas sur la mortalité respiratoire (non cancéreuse);
- l'impact des particules est significativement plus important chez les sujets non mariés et il diminue quand le niveau d'études augmente;
- l'inclusion de variables concernant l'exposition professionnelle n'a pas d'impact sur les estimations de risques relatifs;
- l'utilisation de *splines* de régression a permis d'observer que la relation exposition-réponse pour les sulfates était relativement plate entre 10 et 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et que la pente de la relation était plus forte pour des niveaux plus élevés;
- l'emploi de données complémentaires sur les particules fines et les sulfates n'a qu'un impact marginal sur les estimations des risques relatifs;
- l'inclusion de la plupart des variables écologiques n'avait pas d'effet marqué sur les estimations des risques relatifs, à l'exception de l'ozone et du dioxyde de soufre pour la relation particules fines-mortalité (avec pour conséquence une diminution du risque relatif d'environ 10 %) et du taux de croissance de la population pour la relation sulfates-mortalité (avec une diminution du risque relatif d'environ 10 %);
- l'utilisation de modèles spatiaux a conduit aux conclusions suivantes : les résultats du modèle à observations individuelles indépendantes et du modèle avec variable indicatrice pour la région étaient similaires à ceux du modèle initial. Les risques relatifs estimés dans le modèle à effet aléatoire pour la variabilité entre villes étaient supérieurs à ceux obtenus dans le modèle initial alors qu'ils étaient inférieurs pour les modèles avec prise en compte de l'autocorrélation spatiale. L'inclusion des variables écologiques dans ces modèles conduisait à une diminution du risque relatif pouvant aller jusqu'à 25 % pour la relation sulfates-mortalité totale, en grande partie à cause de l'inclusion de la concentration de dioxyde de soufre, qui était liée significativement à la mortalité. Les résultats des modèles spatiaux ne sont cependant pas toujours faciles à interpréter, étant donné l'incertitude associée aux résultats de ces modèles.

Conclusions

L'audit réalisé a permis de vérifier et de valider, à quelques points mineurs près, la très grande qualité des

données, des procédures et des modèles utilisés dans l'étude initiale. D'autre part, il a permis de reproduire de manière tout à fait satisfaisante les résultats initiaux. Enfin, les différentes analyses de sensibilité réalisées ont permis de démontrer la robustesse des conclusions de l'étude initiale sur l'impact à long terme de l'exposition aux particules fines et aux sulfates sur la mortalité. Ces analyses ont également permis de montrer que cet impact était plus important chez les sujets célibataires et de faible niveau d'éducation. Enfin, elles ont permis d'observer un lien entre concentration atmosphérique de dioxyde de soufre et mortalité. L'inclusion du niveau de dioxyde de soufre dans les modèles statistiques conduisait à diminuer l'estimation du risque relatif de mortalité associé aux particules fines et aux sulfates, mais cela sans remettre en question l'existence d'un impact significatif de ces deux polluants sur la mortalité.

■ Commentaires et conclusions des analystes

L'ACS est à ce jour la plus grosse étude de cohorte ayant montré une association à long terme entre la pollution atmosphérique et la mortalité. Ses points forts, conférant *a priori* une grande fiabilité aux résultats obtenus, sont nombreux. Il s'agit en effet d'une étude multicentrique, couvrant même la totalité du territoire américain, ce qui permet d'obtenir des gradients d'exposition relativement importants à la fois entre les villes et à l'intérieur de celles-ci. Le nombre impressionnant de sujets inclus, ainsi que leur temps de suivi considérable, ont permis d'obtenir la puissance statistique nécessaire pour observer des associations significatives malgré des risques relatifs relativement faibles. De plus, les principaux facteurs individuels pouvant jouer le rôle de facteurs de confusion dans la relation entre pollution et mortalité ont été recueillis et ont pu être pris en compte dans les analyses.

Les trois articles commentés ici se complètent mutuellement pour donner un aperçu global des liens à long terme entre pollution atmosphérique et mortalité. Le premier fournit des résultats sur la mortalité totale, cardio-vasculaire et par cancer du poumon qui vont dans le sens d'une relation de nature causale entre la pollution et ces trois causes de mortalité; le second vient préciser ces résultats et ouvrir des pistes quant aux mécanismes d'action des polluants en s'intéressant à des causes de mortalité plus spécifiques. Enfin, le troisième vient confirmer la qualité des données et des analyses ayant permis d'aboutir aux résultats présentés par l'ACS. Dans chacun de ces articles, les méthodes et les résultats sont présentés de manière claire et extrêmement complète et discutés en lien avec les connaissances biologiques, ce qui donne au lecteur une vision globale de la problématique, à la fois sur le plan épidémiologique et clinique. Les articles commentés ici sont donc d'une très grande qualité, aussi bien en ce qui concerne le fond que la forme.

Quant à la ré-analyse, si l'on peut s'interroger sur l'intérêt de déployer de tels moyens financiers et scientifiques pour ré-analyser des travaux antérieurs plutôt que de les consacrer à de nouveaux travaux, et si l'on peut parfois être sceptique sur une stratégie de recherche de facteurs de confusion potentiels parmi un nombre très important de variables, l'on est cependant frappé par la richesse scientifique des travaux réalisés par l'équipe qui a mené la ré-analyse, que ce soit en termes de développements méthodologiques ou en pistes de recherche pour mieux comprendre l'impact à long terme des particules sur la mortalité. Les auteurs de la ré-analyse ont d'ailleurs contribué par la suite aux travaux ultérieurs qui ont été menés à partir des données de l'étude ACS. Les résultats de cette ré-analyse constituent également un hommage à la rigueur, à la compétence et à la qualité scientifique de l'équipe qui avait réalisé l'analyse. D'autre part, ces résultats viennent renforcer les conclusions de l'étude initiale en démontrant la robustesse des résultats concernant l'impact à long terme des particules sur la mortalité.

Plusieurs limites inhérentes à la méthodologie de l'ACS peuvent être toutefois soulevées.

Tout d'abord, l'échantillon n'a pas été sélectionné de façon aléatoire puisque les sujets inclus dans la cohorte sont pour la plupart des voisins ou des amis des volontaires de l'ACS ayant réalisé le recrutement. Il aurait été intéressant de disposer d'une description des principales caractéristiques des sujets et une comparaison avec la population générale des américains de la même tranche d'âge. Cependant, si le fait que l'échantillon ne soit pas représentatif peut limiter l'extrapolation des résultats à d'autres populations, cela ne modifie en rien l'intérêt et la fiabilité des résultats obtenus sur cet échantillon.

Concernant la mesure de l'exposition réalisée dans cette cohorte, celle-ci est critiquable sur un certain nombre de points : il s'agit de mesures de routine, les données proviennent de plusieurs sources et il n'y a pas eu, pour cette étude, de tests d'intercomparaisons entre les différentes régions. De plus, dans les différentes publications, il n'a pas été possible de retrouver certaines informations importantes, qu'il s'agisse par exemple de l'exhaustivité des sites de mesures pris en compte dans une ville, du traitement des valeurs absentes et en conséquence du calcul des valeurs moyennes. Enfin, on ne dispose d'aucune information sur la représentativité de la valeur moyenne caractérisant l'agglomération vis-à-vis de l'exposition réelle des participants rattachés à cette zone urbaine par leur code postal : homogénéité ou non des niveaux de pollution au sein de l'agglomération, prise en compte de la pollution de proximité industrielle ou automobile, distance maximale du domicile au centre de l'agglomération, etc. Il n'y a pas, non plus, de prise en compte de la pollution à l'intérieur des domiciles. Il est à noter également que, dans la ré-analyse du HEI, les experts ont reconstitué une base d'exposition aux $PM_{2,5}$ et aux SO_4 à partir des données des réseaux IPMN et

AIRS ; les résultats sont identiques en termes de risque relatif, mais les valeurs d'exposition ainsi calculées ne sont pas données, ni comparées, aux valeurs initialement considérées dans cette étude. L'estimation de l'exposition qui a été réalisée est donc critiquable sur plusieurs points. Cependant, les choix qui ont été faits (attribution d'un niveau d'exposition en fonction du code postal de résidence) se justifient pleinement dans le cadre d'une étude de cohorte portant sur plusieurs centaines de milliers de sujets ; en effet la construction d'un indicateur plus précis intégrant d'autres types d'exposition (exemple à l'intérieur du domicile) aurait été impossible à mettre en place sur une si large cohorte. De plus, les données de la littérature tendent à montrer la cohérence de ce type d'indicateurs lorsqu'on les compare à d'autres beaucoup plus précis et plus lourds à construire. À noter également que l'exposition professionnelle a pu être prise en compte dans les analyses car elle avait été renseignée dans le questionnaire individuel administré à l'inclusion.

Les méthodes statistiques utilisées pour estimer le risque relatif de mortalité en fonction de l'exposition permettent *a priori* de s'affranchir des principaux facteurs de confusion pouvant biaiser cette relation. En effet, l'utilisation du modèle de Cox permet d'ajuster sur les facteurs individuels (âge, sexe, éducation, indice de masse corporelle, statut tabagique, etc.). L'ajout d'effets aléatoires permet de prendre en compte d'éventuelles autocorrélations spatiales. En effet, si les habitants d'un même état, d'une même ville ou d'un même quartier présentent des caractéristiques communes n'ayant pu être prises en compte, cela peut engendrer un problème d'autocorrélation aboutissant à des risques relatifs artificiellement plus proches chez les sujets résidant à proximité les uns des autres.

Malgré ces quelques limites, les études menées dans le cadre de l'ACS et décrites dans les articles de Pope *et al.* montrent de façon cohérente un risque de décès accru en population générale chez les sujets exposés aux concentrations les plus élevées en particules fines. De plus, la ré-analyse réalisée par l'équipe de chercheurs canadiens et américains et décrite dans le troisième article de cette revue vient conforter les résultats obtenus rendant ses conclusions encore plus convaincantes, puisqu'elle a permis de vérifier, d'une part, la grande qualité des données recueillies et, d'autre part, la robustesse et la reproductibilité des résultats obtenus dans le cadre de cette étude. Ces résultats sont donc d'une importance majeure dans la connaissance des effets à long terme de la pollution atmosphérique. Ils nécessitent évidemment d'être confirmés, notamment en Europe, par d'autres études de cohortes, car celles-ci sont encore très peu nombreuses étant donné leur coût et la durée de leur mise en place. Cependant, ils vont totalement dans le sens d'une relation de nature causale entre l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique particulaire et la mortalité cardiorespiratoire.