

Pollution atmosphérique urbaine en lien avec la mortalité et l'incidence du cancer du poumon dans une cohorte de 16 209 Norvégiens suivis pendant 27 ans

Urban air pollution and mortality in a cohort of Norwegian men

Nafstad P, Haheim LL, Wisloff T, Gram F, Oftedal B, Holme I, Hjermann I, Leren P.

Environ Health Perspect 2004;112(5):610-5.

Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16,209 Norwegian men

Nafstad P, Haheim LL, Oftedal B, Gram F, Holme I, Hjermann I, Leren P.

Thorax 2003;58:1071-76.

Analyse commentée par

Olivier Sanchez¹, Anne Kauffmann¹,
Laurence Pascal²

¹ Airparif, Paris

² Institut de veille sanitaire, Marseille

■ Contexte

Si les effets à court terme de la pollution atmosphérique urbaine sont bien documentés, les effets à long terme le sont beaucoup moins, notamment en Europe. Cette étude analyse l'impact de la pollution urbaine en termes de mortalité totale et spécifique dans une seule ville à partir d'une cohorte d'hommes résidant à Oslo en Norvège, sur la période allant de 1974 à 1998. Le deuxième article s'intéresse plus particulièrement à l'incidence du cancer du poumon qui est une pathologie liée au tabagisme mais aussi à la pollution environnementale. La particularité de cette étude réside dans le fait que les données d'exposition utilisées ne sont pas des données agrégées comme c'était le cas dans les études de Pope et Dockery, mais des données estimées annuellement à l'adresse de résidence des participants par un système d'information géographique.

■ Résumé de l'étude

Objectifs

Cette étude a pour objectif d'analyser l'association à long terme entre mortalité, cancer du poumon et niveaux de pollution estimés par rapport au lieu de résidence de chaque participant à la cohorte.

Matériel et méthode

La population d'étude provient d'une cohorte d'hommes âgés de 40 à 49 ans vivant à Oslo en Norvège, recrutés entre 1972 et 1973. Cette cohorte comprend 16 209 personnes, sur un total de 25 915 hommes, qui ont donné leur accord pour participer à une étude sur les maladies cardiovasculaires. Le suivi s'est déroulé pendant 27 ans jusqu'en 1998.

Les données de mortalité ont été obtenues auprès du Registre national des décès pour les causes suivantes : mortalité totale (hors morts violentes et accidents), mortalité pour causes respiratoires, mortalité par cancer du poumon, mortalité pour pathologies cardiaques ischémiques (incluant les morts subites) et mortalité pour causes cérébrovasculaires. Sur la période 1974-1998, les causes de décès ont été codées successivement selon la classification internationale des

maladies CIM 8^e, 9^e et 10^e révision. Le registre norvégien des cancers a fournis les informations concernant les personnes atteintes de cancers toutes causes et d'un cancer du poumon. Les pathologies étaient codées avec la CIM 7^e révision.

Les indicateurs d'expositions retenus pour l'analyse sont les niveaux de SO₂ et de NO_x. Des concentrations moyennes annuelles, estimées à l'adresse de résidence, ont été fournies par le NILU (Institut norvégien de recherche sur l'air), pour la période 1974-1998.

En raison du manque de données de pollution, mesures de polluants, données météorologiques et données d'émissions sur l'ensemble de la période, une méthodologie a dû être développée pour estimer les champs de concentration annuels pour les deux polluants considérés.

Le SO₂ est le polluant pour lequel le NILU dispose de mesures sur l'ensemble de la période. Les cartographies de SO₂ ont été établies sur la base de modélisations pour les deux années 1979 et 1995 sur une grille 22 x 18 km², de résolution un km². Pour 1979, les données de consommation de combustible et de trafic disponibles ont permis de calculer les émissions pour le chauffage, le trafic routier et les émissions industrielles. Pour 1995, le cadastre du système de modélisation Airquis a été exploité. Les champs de concentration pour les émissions par le chauffage et le trafic ont ensuite été déterminés en exploitant un modèle gaussien. Pour les autres années, les champs de concentrations ont été estimés à partir des champs modélisés pour 1979 et 1995 en exploitant les mesures de SO₂ disponibles sur l'ensemble de la période et les émissions annuelles pour le chauffage et le trafic routier. Aux champs résultants, est ajoutée une concentration de fond : ainsi, pour chaque année, la forme du champ de concentration est fournie par les modélisations des années 1979 et 1995, les niveaux de SO₂ par les mesures.

La méthodologie employée pour le SO₂ ne pouvait pas être transposée aux NO_x parce que les mesures de NO_x ne sont disponibles qu'à partir de 1980. L'approche suivie pour cartographier les concentrations de NO_x est basée sur l'exploitation de champs de dispersion séparés pour le chauffage et le trafic (rapport entre les champs de concentrations de SO₂ et les émissions moyennes annuelles pour chacune des activités chauffage et trafic) : cette approche est fondée sur l'hypothèse que les deux champs de dispersion ainsi définis ne dépendent pas du polluant considéré, c'est-à-dire que les émissions par type d'activité sont similaires, quel que soit le polluant étudié. Les champs de concentrations de NO_x sont ensuite obtenus en multipliant les champs de dispersion par les émissions annuelles pour chacune des activités chauffage et trafic et en y ajoutant les concentrations de fond. Les concentrations de NO₂ n'ont pas pu être estimées en raison de l'absence de mesures d'ozone de fond sur toute la période.

L'historique des changements d'adresses survenus pendant la période de suivi a été reconstitué pour chaque individu à partir des données du registre national des populations. L'exposition de chaque personne suivie dans l'étude est ensuite obtenue en considérant les concentrations moyennes annuelles au niveau de la maille d'un km² contenant l'adresse de la personne considérée. Une exposition additionnelle est considérée lorsque les personnes habitent au niveau des cinquante rues les plus passantes. En cas de déménagement dans Oslo, c'est l'adresse à laquelle la personne a résidé le plus longtemps qui est considérée. En cas de déménagement dans une autre région du pays, l'exposition de la personne est construite sur la base d'une concentration moyenne (évaluée sur la base des mesures disponibles sur la région d'intérêt) modulée par un coefficient adimensionnel dépendant des émissions annuelles du pays. Si aucune mesure de qualité de l'air n'est disponible, la personne est considérée comme perdue de vue.

Ainsi, le NILU a pu calculer les concentrations en SO₂ et NO_x auxquelles les personnes suivies dans l'étude ont été exposées sur l'ensemble de la période 1974-1998.

Afin de pouvoir ajuster le modèle sur différents facteurs de confusion, les variables catégorielles suivantes ont été obtenues principalement à partir des informations recueillies lors de l'inclusion dans la cohorte : information sur le niveau d'éducation, âge des individus à l'inclusion, tabagisme, catégorie de travail, niveau d'activité physique, niveau de risque de maladies cardiovasculaires et mesures biologiques (taille, poids, tension artérielle, cholestérol).

L'analyse statistique est basée sur des modèles de Cox à risques proportionnels. Le polluant a été introduit soit comme une variable continue, soit comme une variable discrète en quatre classes en fonction des niveaux de polluants (0-9,99 ; 10-19,99 ; 20-29,99 ; ≥ 30 µg/m³), la 1^{ère} classe servant de référence pour le calcul des risques relatifs. Pour l'analyse de la relation avec la mortalité, seuls des modèles mono-polluants ont été utilisés. Pour l'analyse concernant le cancer du poumon des modèles mono-polluant et associant NO_x et SO₂ ont été réalisés. Les cofacteurs inclus dans le modèle ont été testés de deux façons différentes pour l'impact sur la mortalité. La première méthode a consisté à conserver uniquement les covariables qui modifiaient significativement la vraisemblance du modèle en réalisant un modèle différent pour chaque indicateur de mortalité. La deuxième méthode modélisait un jeu de covariables commun et identique pour tous les indicateurs sanitaires. Les résultats en termes de risque relatifs étant proches, seuls ceux correspondant à cette deuxième approche ont été présentés. Pour l'analyse de la relation avec le cancer du poumon, seule la première méthode a été appliquée, les variables retenues étant le tabagisme, l'âge et le niveau d'éducation.

Les analyses présentées ont été conduites à partir d'une exposition moyenne sur 5 ans calculée pour la période

1974-1978. D'autres modèles portant sur des périodes ultérieures ont aussi été testés ainsi que des modèles introduisant le polluant comme une variable dépendant du temps.

Résultats

Les décès pour causes spécifiques sont dominés par les pathologies cardiaques ischémiques (4,13/1 000 personnes/an) alors que les décès pour pathologies respiratoires correspondent à l'incidence la plus faible (0,55/1 000 personnes/an). L'incidence annuelle du cancer du poumon est de 1,19 /1 000 personnes.

Les niveaux de SO₂ ont été diminués par un facteur 7 au cours de la période d'étude, passant de 16,0 µg/m³ en 1974 à 2,4 µg/m³ en 1998. Les niveaux de NO_x ont variés de 11,5 à 21,7 µg/m³, sans véritable tendance.

Résultats sur la mortalité

Pour les NO_x, l'impact le plus élevé est retrouvé pour la mortalité pour causes respiratoires quel que soit le modèle utilisé. Le risque de décès augmente significativement pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO_x (RR ajusté : 1,16 [IC 95 % : 1,06 ; 1,26]). Le risque relatif de décès est de 1,71 [1,09 ; 2,68] pour une exposition à des niveaux de NO_x > 30 µg/m³ par rapport au niveau de référence. Il existe un effet dose-réponse pour la mortalité pour causes respiratoires qui est aussi présent pour la mortalité totale et, dans une moindre mesure, pour la mortalité par cancer du poumon. En revanche, les auteurs ne retrouvent pas de relation dose-réponse concernant les pathologies ischémiques mais le risque relatif ajusté pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO_x est significatif. Enfin, aucune association significative n'est retrouvée avec la mortalité pour cause cérébrovasculaire.

Concernant le SO₂, il n'existe pas de relation évidente avec la mortalité totale ou spécifique. Les résultats sont tous non significatifs pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de SO₂ et sont significatifs seulement pour les niveaux compris entre 10 et 20 µg/m³, lorsque le polluant est divisé en classes.

Résultats sur l'incidence du cancer du poumon

Le risque de développer un cancer du poumon est plus élevé pour une exposition aux niveaux de NO_x > 30 µg/m³ par rapport au niveau de référence (RR ajusté : 1,3 [1,01 ; 1,83]). De même, le risque de développer un cancer du poumon augmente significativement pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux de NO_x (RR ajusté : 1,3 [1,01 ; 1,83]). L'analyse stratifiée sur le tabagisme montre que le risque de développer un cancer du poumon pour une exposition aux NO_x est plus élevé pour les non fumeurs, les anciens fumeurs et les fumeurs de moins de 10 cigarettes par jour que pour les gros fumeurs. Enfin, le risque d'apparition du cancer du poumon ne semble pas lié aux niveaux de SO₂ quel que soit le modèle.

Discussion et conclusions des auteurs

Cette étude montre que le risque de décès, notamment pour causes respiratoires, et le risque de développer un cancer du poumon sont associés aux niveaux de NO_x estimés au lieu de résidence des individus d'une cohorte. Cette association est robuste et retrouvée pour plusieurs modèles.

L'exposition pour chaque individu en fonction de son lieu de résidence est reconstituée à partir de données historiques de mesures de concentrations et d'émissions en tenant compte de facteurs météorologiques et topographiques. Cette modélisation réalisée pour plus de 16 000 adresses sur une période longue peut évidemment conduire à des erreurs de classifications qui ne devraient pas *a priori* être systématiques. De plus, l'estimation de l'exposition est totalement indépendante des autres variables. Une des limites de cette modélisation est la non prise en compte des niveaux de pollution intérieure pour qualifier l'exposition individuelle ainsi que l'absence de données sur la mobilité des individus au cours de la journée. Les auteurs pensent, cependant, que dans les années 70 la mobilité était moins importante qu'aujourd'hui.

L'intérêt de cette étude est l'importance du nombre de personnes incluses dans la cohorte et la durée de suivi particulièrement longue qui permet une grande puissance statistique. Le fait que cette étude se déroule dans une seule ville permet de s'affranchir du biais lié à l'hétérogénéité entre villes, présent dans des études multicentriques. L'étude prend en compte différents facteurs connus pour être des facteurs de confusion, le tabagisme notamment et le contrôle de l'effet de l'âge qui est facilité par le recrutement de personnes sur une tranche d'âge restreinte.

Cette étude est cohérente avec d'autres études publiées qui retrouvent aussi une association entre mortalité et exposition aux NO_x. Concernant l'association au cancer du poumon, bien que les NO_x ne soient pas identifiés comme étant cancérigènes, les auteurs pensent que ce polluant doit être considéré comme un indicateur de la pollution particulaire et des molécules cancérigènes liées au trafic automobile.

■ Commentaires et conclusions des analystes

Cette étude européenne sur les effets à long terme de la pollution est intéressante car elle montre la faisabilité d'utiliser les données recueillies dans le cadre d'une enquête de cohorte déjà existante pour analyser l'impact de la pollution atmosphérique. On peut cependant regretter le peu d'informations concernant le suivi de cette cohorte, notamment le nombre de personnes

“perdus de vue” ainsi que leurs caractéristiques. Les nombreux intérêts de cette étude, ainsi que certains biais, sont bien présentés par les auteurs. Cependant, les biais de classifications des causes de décès liés aux changements successifs de CIM utilisées pour le codage des pathologies d’une part, et aux possibles erreurs de classifications survenant au moment de la rédaction du certificat de décès liées aux difficultés de diagnostic entre causes respiratoires et causes cardiovasculaires d’autre part, ne sont pas discutés. Le regroupement en grandes catégories de diagnostics pour la mortalité par causes spécifiques devrait cependant limiter l’importance de ces biais. De plus, on peut supposer que les erreurs de déclarations se répartissent de manière homogène entre mortalité cardiovasculaire et respiratoire.

Le principal intérêt de cette étude est la reconstitution historique des expositions individuelles sur la période 1974-1998 permettant d’évaluer les effets de la pollution sur la santé à long terme. Le NILU a choisi d’utiliser des méthodologies d’évaluation des champs de concentrations de SO₂ et NO_x identiques, quelle que soit l’année considérée. Cette approche est donc cohérente d’un point de vue statistique. Néanmoins, cela a nécessité de faire des hypothèses très fortes pour l’évaluation des champs de concentration, les données de pollution disponibles sur la période étant très clairsemées. Les limites de l’approche suivie par le NILU sont par ailleurs décrites dans l’article de Gram *et al.*¹ Pour le SO₂, les champs de concentration de fond ont été calculés en exploitant des modélisations fines pour les années 1979 et 1995. Ces modélisations ont été réalisées sur la base des mêmes conditions météorologiques moyennes. Or, les conditions météorologiques moyennes annuelles peuvent être très différentes d’une année à l’autre. L’impact de ces différences météorologiques sur les concentrations moyennes annuelles sera très important, en particulier dans les régions où les hivers sont très rigoureux et les inversions thermiques fréquentes.

La méthodologie utilisée pour extrapoler les champs ainsi modélisés aux autres années conduit à ce que les niveaux de pollution au centre de l’agglomération sont très fortement influencés par les mesures tandis qu’hors du centre ce sont les résultats de modélisation qui fournissent la forme des champs de concentration. Cette approche suppose que la cartographie des concentrations aux km² a subi une évolution régulière entre 1979 et 1994 dans la mesure où seuls les cadastres d’émissions au km² de 1979 et 1994 ont été exploités. Cette approche constitue une simplification puisque les évolutions des voiries ou les évolutions éventuelles de type de combustible pour le chauffage ne sont pas régulières dans le temps et contribuent à modifier la cartographie des émissions et

des concentrations résultantes.

Pour les NO_x, les champs de concentration sont calculés en multipliant les champs de dispersion calculés à partir des champs de concentrations en SO₂ par les émissions annuelles de NO_x pour chacune des activités trafic et chauffage. Cette approche selon laquelle les champs de dispersion ne dépendraient pas du polluant considéré constitue une approche également très simplifiée : cela signifie en effet que les cartographies des émissions pour des polluants différents pour une même activité sont similaires (à un facteur multiplicatif près). Cependant les facteurs d’émissions de ces différents polluants dépendent des conditions de trafic et des différents types de chauffage. Par ailleurs, les différences de comportement entre les émissions de SO₂ et de NO_x pour les deux types d’activité trafic et chauffage amplifient les risques d’erreur pour l’évaluation des champs de concentration de NO_x pour le trafic en particulier. Si l’article de Gram *et al.* expose clairement les limites des méthodologies utilisées, en revanche, pour les NO_x, l’article ne présente pas de comparaisons entre les champs calculés et les mesures qui sont disponibles depuis 1980. De telles comparaisons auraient permis d’évaluer de manière quantitative l’approche suivie par le NILU pour l’évaluation de ces concentrations.

Il est également souligné que la reconstitution de l’exposition s’est limitée au domicile des personnes suivies et qu’une évaluation de l’exposition plus approfondie aurait nécessité d’évaluer la pollution intérieure/extérieure, les sources de pollution intérieure, l’exposition sur le lieu de travail et de prendre en compte les transferts domicile-travail.

Ainsi, les méthodologies mises en place par le NILU ont permis d’exploiter au mieux le faible volume de données de pollution disponibles sur l’ensemble de la période de l’étude pour évaluer les champs de concentration. Pour chacun des polluants, c’est la même méthodologie qui a été utilisée sur l’ensemble de la période pour ne pas fausser le modèle statistique chargé de calculer les indices de risque.

Par ailleurs, l’analyse statistique est bien conduite avec la prise en compte des principaux facteurs de confusion connus. Les auteurs ont réalisé des analyses de sensibilité en prenant différentes périodes d’exposition et en testant la sensibilité aux valeurs extrêmes des niveaux de pollution. Il est néanmoins dommage que n’apparaisse pas dans l’article d’évaluation des incertitudes sur les calculs de l’exposition aux NO_x.

¹ Estimating residential air pollution exposure among citizens in Oslo 1974-1998 using a Geographical Information System Frederick Gram, Per Nafstad and Lise Lund Haheim. *Journal of environmental monitoring* 5:541-546.