

# 9

## Pollutions atmosphériques

L'étude des relations entre exposition à long terme aux pollutions atmosphériques et cancer du poumon a fait l'objet d'une dizaine d'enquêtes épidémiologiques qui, pour la plupart d'entre elles, consistent en un suivi de cohortes visant surtout à étudier la mortalité cancéreuse (Dockery et coll., 1993 ; Pope et coll., 1995 et 2002 ; Abbey et coll., 1999 ; Hoek et coll., 2002 ; Krewski et coll., 2003 et 2005 ; Filleul et coll., 2005 ; Laden et coll., 2006), plus rarement l'incidence des cancers (Beeson et coll., 1998 ; Nafstad et coll., 2003). Les études de type cas-témoins (Nyberg et coll., 2000 ; Vineis et coll., 2006) sont moins nombreuses.

Les enquêtes de cohortes puis les études cas-témoins seront successivement examinées, en envisageant pour chaque catégorie, quelques éléments méthodologiques permettant de mieux apprécier la qualité des principaux résultats obtenus qui sont ensuite présentés, avant la conclusion sur les points forts et les points faibles de ces approches.

### Suivi de cohorte

#### Quelques éléments de méthodologie

Parmi les cohortes, les trois plus anciennes sont américaines tandis que les trois autres sont européennes, dont l'une est française. L'étude dite des six villes américaines (Dockery et coll., 1993) a suivi, pendant 14 à 16 ans, 8 111 individus d'origine européenne, âgés de 25 à 74 ans en 1974 et résidant à Steubenville-Ohio, Saint-Louis-Missouri, Portage-Wisconsin, Topeka-Kansas, Harriman-Tennessee, et Watertown-Massachusetts.

Pope et coll. (1995 et 2002) ont conduit, en 1998, une étude rétrospective de cohorte dans 156 villes américaines auprès des participants à une vaste cohorte suivie depuis 1982 par l'« *American Cancer Society* », dans le cadre du deuxième volet de l'étude sur la prévention du cancer. Les résultats portent sur 552 138 adultes âgés de plus de 30 ans en 1982 et résidant dans des zones métropolitaines (151 villes) pour lesquelles les données de pollution particulière sont disponibles.

L'étude AHSMOG (*Adventist Health Study of Smog*) (Beeson et coll., 1998 ; Abbey et coll., 1999) a trait à la troisième cohorte américaine qui comprend 6 338 Adventistes du septième jour, Blancs non hispaniques et non-fumeurs, résidant en Californie, avec au moins 10 ans de domiciliation dans un périmètre de 5 miles autour de leur résidence au moment de leur inclusion et suivis depuis 1977, époque à laquelle ils avaient entre 25 et 95 ans, jusqu'à 1992.

Aux Pays-Bas, Hoek et coll. (2002) ont étudié, entre 1986 et 1994, un échantillon aléatoire de 5 000 personnes appartenant à une cohorte nationale de 120 852 sujets (*the Netherlands Cohort study on Diet and Cancer*, NLCS), qui étaient âgées de 55 à 69 ans en 1986, lors de leur inclusion.

En France, Filleul et coll. (2005) ont examiné la mortalité sur une période de 25 ans, au sein de la cohorte des 14 284 personnes âgées de 25 à 59 ans en 1974 lors de leur recrutement pour participer à l'étude transversale PAARC (Pollution atmosphérique et affections respiratoires chroniques), menée en 1975-1976 dans 24 zones de sept agglomérations françaises (Bordeaux, Lille, Lyon, Mantes-La-Jolie, Marseille, Rouen et Toulouse).

La dernière cohorte est norvégienne et comprend 16 209 hommes vivant à Oslo, qui étaient âgés de 40 à 49 ans en 1972-1973 lorsqu'ils ont accepté de participer à un suivi prospectif sur les maladies cardiovasculaires, jusqu'en 1998 (Nafstad et coll., 2003).

### ***Recueil des données sanitaires et des informations relatives aux facteurs de confusion potentiels***

Lors de l'inclusion, les sujets complétaient généralement un questionnaire détaillant les informations sur les facteurs de risque individuels (âge, sexe, ethnie, poids, taille, niveau d'éducation, antécédents, habitudes alimentaires, tabagisme, expositions professionnelles). Ils ont parfois bénéficié aussi, d'explorations fonctionnelles respiratoires (Dockery et coll., 1993) ou d'un bilan médical (Nafstad et coll., 2003).

Les données relatives au statut vital et aux causes de décès, notamment par cancer du poumon (CIM-9, code 162) ont été collectées. L'incidence des cancers a été déterminée par croisement informatique des fichiers de cohortes avec des registres de cancers (Beeson et coll., 1998 ; Nafstad et coll., 2003).

### ***Évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure***

Les polluants gazeux considérés sont le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>), le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), l'ozone (O<sub>3</sub>) tandis que les données relatives à la pollution particulaire sont plus variées ; il peut s'agir des particules totales en suspension ou de différentes fractions particulaires, particules de diamètre aérodynamique médian inférieur à 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>), à 10 µm (PM<sub>10</sub>) ou des sulfates ou des fumées noires.

L'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique est la plupart du temps écologique ; les auteurs considèrent les niveaux moyens des principaux polluants enregistrés pendant la période d'étude par le réseau local de surveillance de la qualité de l'air, sur une station centrale (Dockery et coll., 1993, Pope et coll., 2002). Lorsqu'ils ne disposent pas des mesures sur toute la période de suivi, soit les auteurs se contentent des données disponibles (Filleul et coll., 2005 ; Pope et coll., 1995 et 2002), soit ils estiment les données manquantes, comme dans le cas des particules pour lesquelles les indicateurs ont évolué au cours du temps. Ainsi, Abbey et coll. (1999) déduisent une estimation de  $PM_{10}$  à partir des particules totales en suspension, mesurées pendant les premières années du suivi. Laden et coll. (2006) fondent leur analyse sur les niveaux de  $PM_{2,5}$  estimés à partir de données  $PM_{10}$ , d'un facteur d'extinction (visibilité) et d'un indicateur dépendant de la saison.

Certaines équipes effectuent une estimation individualisée de l'exposition. Beeson et coll. (1998) et Abbey et coll. (1999), procèdent par interpolation à partir des mesures des stations des réseaux de surveillance de la qualité de l'air, en fonction de leur distance au lieu de domicile et de travail. Hoek et coll. (2001, 2002) considèrent que l'exposition aux polluants atmosphériques indicateurs du trafic routier (dioxyde d'azote et fumées noires) résulte de trois composantes :

- la pollution régionale de fond, appréciée par les valeurs de ces indicateurs mesurées par les stations régionales du réseau national de surveillance de la qualité de l'air et pondérées par l'inverse du carré de la distance séparant le domicile de la station ;
- la pollution urbaine de fond, estimée à partir de la densité d'urbanisation au lieu de résidence ;
- la pollution locale, chiffrée par une constante déterminée lors de mesures antérieures et ajoutée en cas de proximité au trafic (résidence à moins de 50 m d'une rue fréquentée ou à moins de 100 mètres d'une autoroute), les distances étant évaluées grâce à un système d'information géographique.

Nafstad et coll. (2003) modélisent, pour chaque année de suivi, les concentrations moyennes des polluants atmosphériques (dioxyde de soufre et oxydes d'azote) devant le lieu de résidence de chaque participant. Leurs modèles utilisent des données d'émissions par les sources ponctuelles (industries et chauffage) et par le trafic ainsi que des informations relatives aux conditions de dispersion des polluants.

### **Analyse statistique**

L'analyse statistique est toujours réalisée à l'aide d'un modèle de régression à hasards proportionnels de Cox prenant en compte les facteurs de confusion potentiels et dans lequel sont introduits les indicateurs de pollution. Des

analyses de sensibilité sont conduites, qui ont recours à d'autres modèles afin de tester la stabilité des résultats, d'identifier les facteurs de confusion et d'interaction potentiels ainsi que les sous-groupes de populations sensibles. Les résultats sont présentés sous la forme de rapports de risques instantanés de décès (ou de cancer du poumon), appelés par certains risques relatifs de mortalité.

### Principaux résultats

Dans l'étude des six villes américaines, après prise en compte du tabagisme qui est le principal facteur de risque, du niveau d'éducation et de l'indice de masse corporelle, Dockery et coll., (1993) observent une différence significative entre les taux de mortalité dans les six villes, ces taux croissant avec le niveau moyen de pollution des villes considérées. L'association est statistiquement significative ( $p < 0,005$ ) avec les concentrations en sulfates, particules fines et inhalables, mais non significative avec les particules totales en suspension, le dioxyde de soufre, le dioxyde d'azote ou l'ozone. L'analyse par cause de décès montre que la pollution atmosphérique n'est associée qu'à la mortalité par maladies cardio-pulmonaires et par cancer du poumon. Le rapport ajusté des risques instantanés de décès entre la teneur en particules fines caractérisant la ville la moins polluée ( $11 \mu\text{g}/\text{m}^3$  à Portage) et celle correspondant à la ville la plus polluée ( $29,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  à Steubenville) s'élève à 1,26 [1,08–1,47] pour l'ensemble des causes de décès et à 1,37 [0,81–2,31] pour les décès par cancer du poumon. Les résultats semblent robustes et restent inchangés lors des analyses de sensibilité testant plusieurs modèles et sous-groupes de population (Krewski et coll., 2003 ; Extrapol n°30, 2006). D'après les auteurs, « ces observations suggèrent que la pollution particulaire fine, ou une pollution particulaire plus complexe incluant les particules fines contribue, sur le long terme, à un excès de mortalité cardiopulmonaire et par cancer pulmonaire dans certaines villes des États-Unis ». Une prolongation du suivi de la cohorte pendant neuf ans (Laden et coll., 2006) au cours desquels les niveaux moyens annuels de particules fines ont diminué et ce, plus fortement dans les villes les plus polluées (de 1 à  $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  selon les villes) corrobore les premières associations observées. Le risque relatif de mortalité par cancer du poumon en relation avec une augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  du niveau moyen de particules fines sur l'ensemble de la période est de 1,27 [0,96–1,69].

À l'issue d'un suivi de 16 ans de la cohorte de l'*American Cancer Society*, Pope et coll. (2002) confirment les associations entre pollution particulaire (sulfates et particules fines) et mortalité décrites lors du suivi initial pendant sept ans (Pope et coll., 1995) et retrouvées lors de la ré-analyse des données entreprise par le *Health Effects Institute* (2000). Alors qu'ils ne l'étaient pas

dans les premières observations, les niveaux de particules fines antérieurs à la période d'étude mais aussi ceux postérieurs ou la moyenne des deux sont significativement reliés à la mortalité par cancer du poumon. Ainsi, une augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de la concentration moyenne de  $\text{PM}_{2,5}$  sur les périodes 1979-1983, 1999-2000 ainsi que sur la moyenne des deux périodes est associée à un risque relatif ajusté de mortalité par cancer du poumon, de respectivement 1,08 [1,01–1,16], 1,13 [1,04–1,22] et 1,14 [1,04-1,23]. L'ajustement porte sur les caractéristiques socio-démographiques, le tabagisme, l'indice de masse corporelle et les expositions professionnelles et alimentaires. Les analyses de sensibilité montrent que les estimations des effets sont robustes par rapport à l'emploi de modèles alternatifs de risque, 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, ainsi que par rapport à l'introduction de covariables dans les modèles et à l'incorporation d'analyses spatiales (Krewski et coll., 2003 ; Extrapol n°30, 2006). Pour la gamme des teneurs de  $\text{PM}_{2,5}$  mesurées ( $17,7 \pm 3,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), la fonction concentration-réponse est monotone et proche de la linéarité, ce qui n'exclut pas l'existence d'un plateau à des niveaux plus élevés de pollution. Il apparaît un effet modificateur significatif du niveau d'éducation sur la relation étudiée, le risque de décès par cancer du poumon en relation avec l'exposition aux particules fines augmentant chez les sujets de plus faible niveau scolaire. Enfin, la mortalité par cancer du poumon n'est pas associée aux autres indicateurs de pollution particulaire,  $\text{PM}_{10}$  ou particules totales en suspension, ni aux polluants gazeux à l'exception du dioxyde de soufre. Krewsky et coll., (2005) estiment que ces résultats apportent de forts arguments en faveur du rôle d'une exposition à long terme aux particules fines comme facteur de risque de mortalité par cancer du poumon, un facteur de risque bien sûr plus mineur que le tabagisme dont le poids est écrasant. Actuellement, une nouvelle exploitation des données est en cours afin d'explorer le rôle dans l'association entre pollution particulaire et mortalité, de covariables écologiques, économiques et démographiques ainsi que d'auto-corrélations spatiales à diverses échelles géographiques et pour rechercher les éventuelles fenêtres critiques d'expositions aux particules fines (Krewsky et coll., 2005).

Le suivi sur 15 ans de la cohorte AHSMOG montre que de longues périodes de résidence et de travail dans des zones marquées par un niveau élevé de pollution sont associées à une mortalité accrue (Abbey et coll., 1999). Après ajustement sur un large éventail de facteurs de confusion potentiels, en particulier les expositions professionnelles et l'exposition à la fumée de tabac environnementale, la mortalité par cancer du poumon (Abbey et coll., 1999) et l'incidence de ce cancer (Beeson et coll., 1998) s'avèrent statistiquement associées aux concentrations de  $\text{PM}_{10}$  et d'ozone chez l'homme et de dioxyde de soufre pour les deux sexes, comme l'indiquent les ratios de

risques instantanés de mortalité (d'incidence) ajustés présentés tableau 9.I, pour un incrément d'un interquartile de chaque polluant. Ces associations persistent dans les analyses stratifiées et dans les modèles incluant deux polluants. Les différences entre sexes sont, sans doute, en partie, imputables aux différences d'exposition, les hommes ayant passé significativement plus de temps à l'extérieur que les femmes. Dans une analyse complémentaire effectuée chez les 3 769 sujets de la cohorte vivant près d'un aéroport, Mc Donnell et coll. (2000) suggèrent que les associations  $PM_{10}$ -cancer du poumon (risque relatif de mortalité de 1,84 ; [0,59–5,67] pour un interquartile) seraient mieux expliquées par la relation avec les particules  $PM_{2,5}$  (déduites des mesures de visibilité, risque relatif de mortalité de 2,23 ; [0,56–8,94]) que par la relation avec les particules  $PM_{2,5-10}$  (risque relatif de mortalité de 1,25 ; [0,63–2,49]).

**Tableau 9.I : Risques relatifs ajustés de mortalité par cancer du poumon et de cancer du poumon pour un incrément d'un interquartile de polluant (IQR) (étude AHSMOG)**

	Mortalité		Incidence	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
n jours où $PM_{10} > 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$	2,38	1,08	2,95	-
IQR = 43 j/an	[1,42-3,97]	[0,55-2,13]	[1,71-5,09]	-
$PM_{10}$	3,36	1,33	5,21	-
IQR = 24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	[1,57-7,19]	[0,60-2,96]	[1,94-13,99]	-
$SO_2$	1,99	3,01	2,66	2,14
IQR = 9,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	[1,24-3,20]	[1,88-4,84]	[1,62-4,39]	[1,36-3,37]
n heures où $O_3 > 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$	4,19	1,08	3,56	-
IQR = 556 h/an	[1,81-9,69]	[0,55-2,13]	[1,35–9,42]	-
$O_3$	2,10	0,77	1,65	-
IQR = 24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	[0,99-4,44]	[0,37-1,61]	[0,72–3,80]	-

$PM_{10}$  : particules de diamètre aérodynamique médian inférieur à  $10 \mu\text{m}$  ;  $SO_2$  : dioxyde soufre ;  $O_3$  : ozone

L'étude néerlandaise (Hoek et coll., 2002) ne met pas en évidence que l'exposition du lieu de résidence à la pollution liée au trafic routier est associée à la survenue de décès par cancer du poumon pendant un suivi de huit années. Les risques relatifs ajustés de décès par cancer du poumon, exprimés pour un incrément correspondant à l'écart entre le cinquième et le quatre-vingt quinzième percentiles des distributions de l'indice de fumée noire ( $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) et de dioxyde d'azote ( $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) sont respectivement 1,06 [0,43-2,63] et 1,25 [0,42-2,11].

L'absence de relation entre exposition à la pollution due au trafic routier et mortalité par cancer du poumon dans la cohorte néerlandaise de personnes âgées doit être considérée avec prudence, compte tenu de la taille modeste de la population d'étude et de la courte période de suivi.

Filleul et coll. (2005) n'observent aucune association statistiquement significative entre les concentrations moyennes des polluants mesurés (dioxyde de soufre, monoxyde et dioxyde d'azote, particules totales en suspension, indice de fumées noires) caractérisant l'aire de résidence des sujets vivant dans les 24 zones retenues et la survenue de décès par cancer du poumon, 25 ans plus tard. Toutefois, les auteurs excluent six zones dans lesquelles le rapport monoxyde/dioxyde d'azote est élevé (supérieur à 3), témoignant de l'influence du trafic local sur la mesure qui, de ce fait, devient non représentative de l'exposition moyenne de la population sur l'ensemble de la zone. Après cette exclusion, les concentrations de dioxyde d'azote se révèlent positivement reliées à la mortalité par cancer du poumon ; le risque relatif ajusté de décès par cancer pulmonaire associé à une augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de dioxyde d'azote vaut alors 1,48 [1,05-2,06]. L'ajustement porte sur l'âge, le niveau d'éducation, l'indice de masse corporelle, le tabagisme et les expositions professionnelles. Les auteurs concluent que l'étude PAARC confirme, en France, les résultats des études internationales sur les effets à long terme de la pollution atmosphérique puisque la pollution atmosphérique urbaine évaluée dans les années 1970 est associée à une mortalité accrue sur une période de 25 ans. Ils attirent l'attention sur le fait que l'inclusion de données de surveillance de la qualité de l'air issues de stations directement influencées par le trafic local peut surestimer l'exposition moyenne de la population et donc biaiser les résultats. Toutefois, ces observations, notamment sur le cancer du poumon, méritent d'être confortées par des études complémentaires affinant l'évaluation des expositions (Extrapol n°29, 2006).

Nafstad et coll. (2003) montrent que la concentration moyenne sur cinq ans (de 1974 à 1978) d'oxydes d'azote devant le lieu de résidence est associée à un risque accru de développer un cancer du poumon. Après ajustement sur l'âge, le niveau d'éducation et l'exposition à la fumée de tabac, les risques relatifs ajustés de cancer du poumon s'élèvent à 1,08 [1,02-1,15] pour un incrément de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{NO}_x$  et à 1,36 [1,01-1,83] pour les hommes soumis pendant cette période à une concentration extérieure de plus  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , par comparaison à une exposition à moins de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $\text{NO}_x$ . L'introduction des concentrations en dioxyde de soufre dans le modèle majore ces effets, les risques relatifs ajustés passant respectivement à 1,10 [1,03-1,17] et à 2,22 [1,30-3,79]. Il n'est pas relevé de relations analogues entre dioxyde de soufre et cancer du poumon. Nafstad et coll. (2003) estiment que la pollution atmosphérique urbaine peut accroître le risque de développer un cancer

du poumon, chez l'homme. L'association est bien sûr faible, au regard de celle qui relie le tabagisme au cancer du poumon. Ces résultats sont à confirmer dans de futures études de cohorte.

## **Enquêtes cas-témoins**

### **Quelques éléments méthodologiques**

Nyberg et coll. (2000) ont conduit une enquête cas-témoins de population comportant 1 042 cas de cancer du poumon, soit tous les cas diagnostiqués entre 1985 et 1990 chez des hommes âgés de 40 à 75 ans, résidant à Stockholm où ils ont vécu depuis 1950. Deux séries de témoins sont aléatoirement sélectionnées en population générale, 1 274 « vivants » à la fin de chaque année de sélection et 1 090 appariés sur le statut vital.

GenAir est une étude cas-témoins nichée au sein de la cohorte EPIC, vaste étude prospective européenne sur cancer et nutrition, coordonnée par le Circ et qui a inclus 500 000 volontaires sains issus de 10 pays européens. Les cas correspondent à tous les cas incidents de cancer du poumon survenus après leur inclusion dans la cohorte. Ne sont considérés que les non-fumeurs ou anciens fumeurs depuis au moins 10 ans. À chaque cas, sont associés trois témoins appariés sur le sexe, l'âge ( $\pm 5$  ans), le statut tabagique, le pays de recrutement et le temps écoulé entre l'inclusion et le diagnostic. Sur les 271 cas et 737 témoins appariés, les données d'exposition ne sont disponibles que pour 197 cas et 556 témoins.

### ***Recueil des informations relatives aux facteurs de confusion potentiels***

Les informations sur les facteurs de risque et de confusion potentiels sont recueillies par auto-questionnaires. Sont documentés le tabagisme, les consommations de fruits et de légumes, les histoires résidentielles et professionnelles. Ces dernières données croisées avec une matrice emploi-exposition permettent à Nyberg et coll. (2000) de classer les sujets selon qu'ils ont été ou non exposés à des agents cancérigènes professionnels connus ou suspectés.

### ***Évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique extérieure***

Pour chaque année de 1950 à 1990, Nyberg et coll. (2000) reconstituent l'exposition aux oxydes d'azote (indicateur de trafic) et au dioxyde de soufre (traceur des sources fixes de combustion) devant le domicile, en utilisant un système d'information géographique et des modèles de dispersion des polluants alimentés par des données d'émissions relatives aux différentes sources (chauffage, industries et trafic) dans les années 1960, 1970 et 1980.

Vineis et coll. (2006) évaluent l'exposition à la pollution liée au trafic routier selon deux modalités. D'abord, ils déterminent si le lieu de résidence est situé sur un axe majeur, en utilisant des cartes classant les rues, le classement ayant fait l'objet d'une validation par rapport à des comptages de véhicules. En outre, ils utilisent les concentrations moyennes annuelles de polluants (dioxyde d'azote, dioxyde de soufre, particules  $PM_{10}$ ) enregistrées par la station de fond du réseau de surveillance de la qualité de l'air située le plus près du lieu de résidence des sujets, au moment de leur inclusion.

### Principaux résultats

Les résultats sont exprimés sous la forme d'*odds ratios* accompagnés de leur intervalle de confiance à 95 %.

Nyberg et coll. (2000) trouvent un faible effet de l'exposition moyenne pendant 30 ans au dioxyde d'azote sur l'incidence du cancer du poumon. En revanche, en considérant une latence de 20 ans, les effets d'une exposition au dioxyde d'azote moyennée sur 10 ans (la première des trois décennies considérées) sont plus nets et indiquent une relation dose-réponse plus claire (*odd ratio* = 1,44 ; [1,05-1,99] pour une exposition sur dix années au 90<sup>e</sup> percentile de dioxyde d'azote ( $29,26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) vingt ans avant la sélection). Aucune augmentation du risque de cancer du poumon en lien avec l'exposition à long terme au dioxyde de soufre n'est constatée. L'étude suggère un risque accru de cancer du poumon en relation avec la pollution atmosphérique liée au trafic, appréciée par l'estimation sur 30 ans des concentrations de dioxyde d'azote au lieu de résidence. La fenêtre d'exposition conduisant aux résultats les plus nets est une période de 10 ans, 20 ans auparavant, ce qui plaide pour une importante latence (Extrapol n°29, 2006).

Vineis et coll. (2006) observent une association non statistiquement significative entre incidence du cancer du poumon et résidence à proximité de rues à fort trafic (*odd ratio* ajusté = 1,46 ; [0,89-2,40] pour la proximité de rues de plus de 10 000 véhicules par jour *versus* celles de moins de 10 000). Aucune association claire n'apparaît avec les concentrations en  $PM_{10}$ . En revanche, pour le dioxyde d'azote, les auteurs décrivent un *odd ratio* de 1,14 [0,78-1,67] pour chaque incrément de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  et un *odd ratio* de 1,30 [1,0-1,66] pour des concentrations supérieures à  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . L'association avec le dioxyde d'azote reste inchangée après ajustement sur la cotinine et sur d'autres facteurs de confusion, notamment les expositions professionnelles. Cette vaste étude montre donc que le fait de résider à proximité de voies à fort trafic ou une exposition au dioxyde d'azote à des teneurs supérieures à  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  peut accroître le risque de cancer du poumon. Les auteurs font remarquer que le seuil de  $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  est plus faible que la concentration moyenne annuelle de  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  préconisée par l'Organisation mondiale de la santé.

**En conclusion**, toutes ces études épidémiologiques sont des travaux de qualité, conduits avec rigueur, qui ajustent sur un grand nombre de facteurs de confusion potentiels. Mais ces facteurs sont souvent déterminés en début de suivi, sans tenir compte de leur évolution au cours du temps. Par ailleurs, en dehors du tabagisme, aucune variable relative aux expositions aux polluants à l'intérieur des locaux n'est prise en considération ; or le mode de chauffage et/ou de cuisson des aliments (au bois, au charbon par exemple) pourrait être associé à une augmentation du risque de cancer du poumon comme cela a été montré en Chine (Liu et coll., 1993 ; Zhao et coll., 2006). Les analyses statistiques sont soignées mais les modèles statistiques les plus sophistiqués ne changent rien à la qualité et à la précision des données de base. Force est de constater que l'estimation de l'exposition reste le point faible de ces études. Les auteurs estiment des concentrations moyennes de polluants atmosphériques devant le lieu de résidence des sujets au moment de leur inclusion, mais ne considèrent pas la mobilité de la population, ses déménagements et ses changements de résidences, ni les niveaux de pollution atmosphérique devant les autres lieux de vie, comme le lieu de travail. Les données de pollution sont souvent écologiques, issues d'une station centrale de fond du réseau de surveillance de la qualité de l'air dont on peut s'interroger sur la représentativité spatiale et temporelle. Certaines équipes ne disposent de ces données qu'en début de suivi et se livrent à une évaluation transversale de l'exposition. La recherche d'une fenêtre critique d'exposition est rarement abordée. Le recours par plusieurs auteurs à une modélisation semble intéressant pour mieux rendre compte de la proximité de sources locales de pollution, du trafic routier par exemple. Se pose bien sûr le problème de la validation de ces modèles. Enfin, une importante limite dans l'établissement d'un lien entre les concentrations à long terme de polluants atmosphériques et la mortalité/morbidité cancéreuse vient de ce que ne sont documentées que les concentrations ambiantes extérieures et non les expositions personnelles. Il est donc émise l'hypothèse que les différences de concentrations au lieu de résidence représentent relativement bien les différences d'expositions totales.

Malgré l'imprécision dans l'estimation des expositions sans doute à l'origine d'erreurs de classement non différentielles qui tendent à atténuer la relation exposition-maladie, presque tous les auteurs mettent en évidence une association statistiquement significative entre la mortalité/morbidité par cancer du poumon et les différents polluants étudiés. Cette association concerne plutôt les particules fines aux États-Unis, plutôt le dioxyde d'azote et parfois aussi les fumées noires en Europe, ces deux derniers polluants constituant les traceurs d'une pollution d'origine automobile. L'éventuel effet de confusion d'un polluant sur un autre n'est pas systématiquement testé, l'usage de modèles multi-polluants restant limité. En pointant tel ou tel polluant, ces études ne permettent pas de l'incriminer directement dans la genèse de la maladie car

il n'intervient pas forcément comme agent causal. En revanche, il convient de considérer ces polluants atmosphériques comme des indicateurs d'une pollution plus complexe qui pourrait avoir une responsabilité dans la survenue de la maladie.

En dépit de ces limites, l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement (AFSSE, 2004) a, en 2004, procédé à une étude d'impact sanitaire pour estimer, entre autres, le nombre de décès par cancer du poumon attribuables en 2002 à l'exposition aux particules fines dans la population âgée de 30 ans ou plus de 76 unités urbaines françaises, soit 15 259 590 personnes. Conformément à la démarche préconisée par l'OMS, elle a modélisé les impacts à partir des expositions estimées par les niveaux dans l'air ambiant de  $PM_{10}$  converties en  $PM_{2,5}$  avec l'hypothèse que celles-ci constituent 60 % des  $PM_{10}$  et en utilisant le risque relatif de l'étude de l'ACS de la première période ou moyenné sur les deux périodes, ce qui conduit à une fraction attribuable de 6 à 11 %, par rapport au niveau de référence le plus faible ( $4,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de  $PM_{2,5}$ ). Le système d'information européen APHEIS (Pollution atmosphérique et santé), en utilisant la même démarche, estime que respectivement 1 296 et 1 901 décès par cancer du poumon pourraient être évités chaque année dans 23 villes européennes si les niveaux moyens de  $PM_{2,5}$  étaient ramenés à 20 et à  $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Boldo et coll., 2006). Quant à Nerrière et coll. (2005), à partir de mesurages personnalisés de  $PM_{2,5}$  réalisés chez des individus vivant dans quatre agglomérations françaises (Paris, Grenoble, Rouen et Strasbourg) et en considérant le risque relatif de cancer du poumon fourni par l'ACS, ils évaluent à 10 % les cancers du poumon attribuables à l'exposition aux  $PM_{2,5}$ .

## BIBLIOGRAPHIE

ABBEY DE, NISHINO N, MCDONNELL WF, BURCHETTE RJ, KNUTSEN SF, LAWRENCE BEESON W, et coll. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159** : 373-382

AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE ENVIRONNEMENTALE-AFSSE. Impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine. Rapport 1. Estimation de l'impact lié à l'exposition chronique aux particules fines sur la mortalité par cancer du poumon et par maladies cardio-respiratoires en 2002 avec projections d'ici 2020. AFSSE, 2004, 90p

BEESON WL, ABBEY DA, KNUTSEN SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 813-823

BOLDO E, MEDINA S, LE TERTRE A, HURLEY A, MÜCKE HG, et coll. On behalf of the Aphis group. Aphis : health impact assessment of long-term exposure to  $PM_{2,5}$  in 23 European cities. *Environmental Epidemiology*, 2006, **21** : 449-458

DOCKERY DW, POPE CA, XU X, SPENGLER JD, WARE JH, et coll. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993, **329** : 1753-1759

EXTRAPOL n°29. Epidémiologie et pollution atmosphérique-Analyse critique des publications internationales. Effets à long terme de la pollution atmosphérique : études européennes. *Pollution atmosphérique* 2006, **190** : 48p

EXTRAPOL n°30. Epidémiologie et pollution atmosphérique-Analyse critique des publications internationales. Effets à long terme de la pollution atmosphérique : études nord-américaines. *Pollution atmosphérique* 2006, **191** : 38p

FILLEUL L, RONDEAU V, VANDENTORREN S. 25-year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *J Occup Environ Med* 2005, **62** : 543-560

HEALTH EFFECTS INSTITUTE. Reanalysis of the Harvard Six Cities Study and the American Cancer Society Study of Particulate Air Pollution and Mortality: A Special Report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project. Health Effects Institute, Cambridge MA, 2000 : 293p

HOEK G, FISCHER P, VAN DEN BRANDT P, GOLDBOHM S, BRUNEKREEF B. Estimation of long-term average exposure to outdoor air pollution for a cohort study on mortality. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2001, **11** : 459-469

HOEK G, BRUNEKREEF B, GOLDBOHM S, FISCHER P, VAN DEN BRANDT PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002, **360** : 1203-1209

KREWSKI D, BURNETT RT, GOLDBERG MS, HOOVER BK, SIEMIATYCKI J, et coll. Overview of the reanalysis of the Harvard Six Cities study and American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. *J Toxicol Environ Health A*, 2003, **66** : 1507-1551

KREWSKI D, BURNETT R, JERRET M. Mortality and long-term exposure to ambient air pollution : ongoing analyses based on the American cancer society cohort. *J Toxicol Environ Health*, Part A 2005, **68** : 1093-1109

LADEN F, SCHWARTZ J, SPEIZER FE AND DOCKERY DW. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: extended follow-up of the Harvard six cities study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173** : 667-672

LIU Q, SASCO AJ, RIBOLI E, HU MX. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 145-154

MCDONNELL WF, NISHINO-ISHIKAWA N, PETERSEN FF, CHEN LH, ABBEY DE. Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM10 concentrations in nonsmokers. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000, **10** : 427-436

NAFSTAD P, HAHEIM LL, OFTEDAL B, GRAM F, HOLME I, HJERMANN I, LEREN P. Lung cancer and air pollution: a 27 year follow up of 16,209 Norwegian men. *Thorax* 2003, **58** : 1071-1076

NERRIÈRE E, ZMIROU-NAVIER D, DESQUEYROUX E, LECLERC N, MOMAS I, CZERNICHOV P. Lung cancer risk assessment in relation with personal exposure to airborne particles in four French metropolitan areas. *J Occup Environ Med* 2005, **47** : 1211-1217

NYBERG F, GUSTAVSSON P, JÄRUP L, BELLANDER T, BERGLIND N, JAKOBSSON R, PERSHAGEN G. Urban air pollution and lung cancer in Stockholm. *Epidemiology* 2000, **11** : 487-495

POPE CA, THUN M, NAMBOODIRI M. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *American J Respir Critical Care Med* 1995, **151** : 669-674

POPE CA, BURNETT RT, THUN MJ, CALLE EE, KREWSKI D, et coll. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002, **287**: 1132-1141

VINEIS P, HOEK G, KRZYZANOWSKI M, VIGNA-TAGLIANTI F, VEGLIA F, et coll. Air pollution and risk of lung cancer in a prospective study in Europe. *Int J Cancer* 2006, **119** : 169-174

ZHAO Y, WANG S, AUNAN K, SEIP HM, HAO J. Air pollution and lung cancer risks in China—a meta-analysis. *Science Tot Environ* 2006, **366** : 500-513