

Les approches méthodologiques utilisées pour l'étude des effets des faibles doses dans le domaine de la pollution atmosphérique (PA)

**Bernard Festy,
Association pour la Prévention de la Pollution
Atmosphérique (APPA)**

↪ Quelques rappels relatifs à la PA

↪ Données épidémiologiques

- **Évolution historique**
- **Principaux résultats**
- **Progrès méthodologiques**

↪ Quelques interrogations

↪ Conclusion

I - La Pollution Atmosphérique (PA) de type urbain: quelques rappels (1)

- ↪ une des **formes/échelles** des PA
- ↪ importance des **combustions** (sources)
- ↪ **aérosol urbain: mélange chimique complexe et évolutif:**
 - ◆ nécessité de « **polluants indicateurs** »

ex: SO₂, NO_x, CO, O₃, PM...
- ↪ **hétérogénéité spatio-temporelle** de l'aérosol - **transferts**
- ↪ **une des composantes** de l'exposition humaine

I - PA urbaine (2): une « dosimétrie » incertaine

- ↪ une **exposition** composite/hétérogène des populations/individus:
 - extérieure, intérieure, professionnelle, transports...
 - μEs : Expo = somme de $C_i \times T_i$
- ↪ des échanges, interactions, modifications « **extérieur/intérieur** »
- ↪ peu/pas de **bio-marqueurs** d'exposition, globale ou non
- ↪ faute de mieux: recours aux **concentrations externes** de quelques « indicateurs »
 - échelle **collective** en général: stations fixes de réseaux
 - échelle **individuelle** parfois: capteurs personnels (indicateurs limités, quelques panels)

I - PA urbaine (3): évolution 1950s- 2000s

- ↪ une **amélioration** des niveaux depuis les années 1950 pour tous les indicateurs SO₂, PM, CO (++), NO_x (+/-), **sauf O₃**
- ↪ une **sévérisation des valeurs de référence** de qualité de l'air, notamment pour les PM: ex. USA
- ↪ du fait de l'amélioration des connaissances **épidémiologiques** (+++) et **toxicologiques** (+)

I - PA urbaine (4): évolution des NAAQS ⁽¹⁾ aux USA⁽²⁾

| Année | Indicateur QA | Standards ($\mu\text{g m}^{-3}$) |
|------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1971 | Total Suspended Particulates (TSP) | Journalier (J) : 260 |
| | | Annuel (A) : 75 |
| 1987 | PM ₁₀ | J : 150 |
| | | A : 50 |
| 1997 | PM ₁₀ | Id. 1987 |
| | PM _{2,5} | J : 65 |
| | | A : 15 |
| 2006 (propositions) | PM _{2,5} | J : 35 |
| | | A : 15 |
| | PM _{10-2,5} urbaines | J : 70 |

(1): National Ambient Air Quality Standards

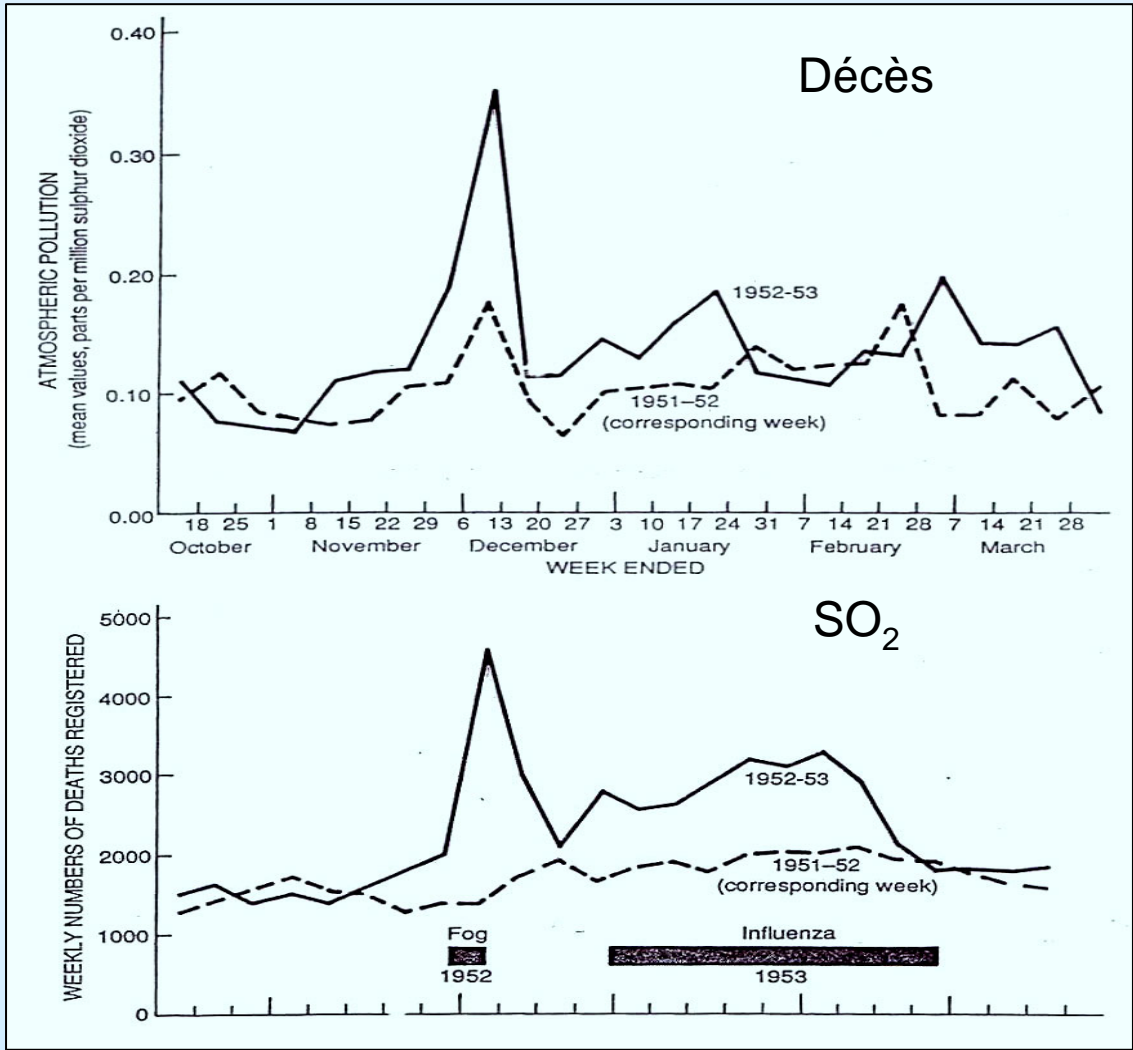
(2): Selon Pennel W. et al, AWMA.org. EM, sept 2006, 8-14

II - Données épidémiologiques: évolution et résultats: 2 périodes avant /après 1980s (1)

1 - 1950s-1980s: prise de conscience progressive

- ↪ « **accidents de Londres** (1952+): les révélateurs de la PA locale (graph.)
- ↪ **niveaux élevés**: PA « acido-PM », CO, NO_x
- ↪ approche **épidémiologique** classique: **le risque pulmonaire** (++)
données USA, OMS, UE (tableau)
- ↪ **lutte** (sources fixes), **décroissance** (sauf PA auto)
- ↪ **problème sanitaire réglé** (Holland)?
- ↪ « révolution » **épidémiologique** (Schwartz): « séries temporelles »

Accident de Londres (1952)



The great fog, or « smog », of December 1952. Weekly numbers of deaths registered in Greater London (top), in relation to levels of air pollution indicated by SO₂ (bottom). All causes of death; all ages; both sexes. The 1953 influenza epidemic is also shown.

(From Morris JN: Uses of Epidemiology, 2nd ed. Edinburgh: Livingstone, 1964, p 200.)

II - Données épidémiologiques: évolution et résultats: période 1950s-1980s (2)

Rapport technique OMS n° 505 relatif aux effets de la PA acido-particulaire

| Effets | Teneur en polluants $\mu\text{g m}^{-3}$ | |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------|
| | SO ₂ | PM |
| Surmortalité et excès d'hospitalisation | 500 (24h.) | 500 (24h.) |
| Aggravation des affections pulmonaires | 250-500 (24h.) | 250 (24h.) |
| Symptômes respiratoires | 100 (an) | 100 (an) |
| Nuisances/gênes | 80 (an) | 80 (an) |

II - Données épidémiologiques: évolution et résultats 1980s-2000s: un résumé des connaissances (1)

Approches méthodologiques

a) Effets à court terme (CT) : enquêtes de “ séries temporelles “

a.1 - « **Ecologiques** » : Données “ **agrégées** “ PA et S (Mt, Mb, activités, ...)
(100^{es})

Grandes populations (10⁶s)

Unité statistique : **jour** (sur n années)

Grande **puissance** statistique

a.2 – « **Panels** » : Données **PA agrégées** (?), **S individuelles** (Mb, EFR, Méd,)
(10^{es})

Populations **restreintes** (10^{es}) : saines, malades

Unité statistique : **individu** (jour sur quelques semaines)

2 cas : **relation** entre données S et PA, avec ou sans **décalage** de temps

facteurs de **confusion temporels** – **modélisation** complexe

II - Données épidémiologiques: évolution et résultats 1980s-2000s: un résumé des connaissances (2)

suite

Approches méthodologiques

b) Effets à long terme (LT) : individuelles

b.1 - **Cohortes** : Vision **prospective** (?), **rétrospective**, **transversale**

PA : données **agrégées** \implies « individuelles »

S : **Mt, Mb, EFR**

1 dizaine : ex

USA : “ 6 villes “, ACS, Ahsmog, EPRI, Californie (enf.)

EUR : Sapaldia (Sui), Ned, All.

b.2 – **Cas-témoins** : asthme, allergies respiratoires, cancer bp (Kbp)

II - Données épidémiologiques: évolution et résultats 1980s-2000s: un résumé des connaissances (3)

Principaux résultats : des associations significatives PA - S

- a) **Ecologiques** : ⊕ PA → ⊕ Mt t.n.a., pulmonaire, CV
(CT) → ⊕ Mb et activités médicales (hosp., SOS,)
→ ⊕ Consommation **médicaments**
→ ⊖ Activités **professionnelles**

Indicateurs PA : PM (+), SO₂, NO₂, O₃, CO

Exposition – réponse : **linéaire sans seuil**

Populations **sensibles**

Risque : ⊕ 0,1 – 5 + % / 10 µg/m³

Exemples : APHEA, ERPURS, PSAS 9, NMMAPS, ...

II - Données épidémiologiques: évolution et résultats 1980s-2000s: un résumé des connaissances (4)

suite

Principaux résultats : des associations significatives PA - S

b) Panels : ⊕ PA (PM, O₃, NO₂)
(CT) → ⊕ symptômes **pulmonaires, médication**
⊖ **EFR**

Populations **sensibles**

Risque : ⊕ 5 – 50 + % / 10 µg/m³

Exemples : Paris : asthmatiques, BPCO

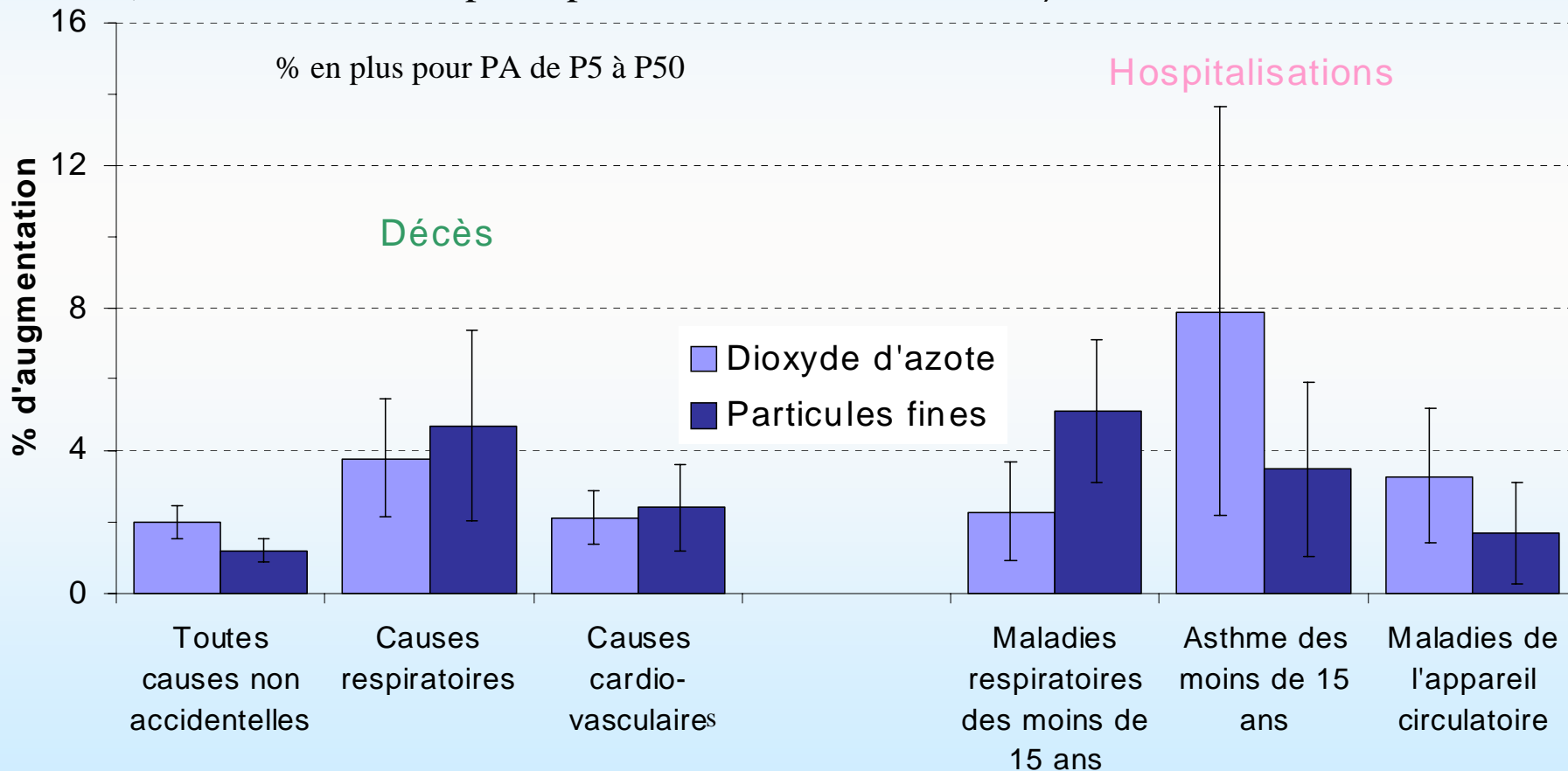
c) Cohortes : ⊕ PA → ⊕ **Mt** (t.n.a., pulmonaire, CV)
(LT) ⊕ **Mb** prévalence symptômes asthme,
incidence asthme et Kbp (?)
⊖ **EFR**

Indicateurs PA : **PM et SO₄** (+), SO₂, O₃

Exemples : 6 villes, ACS, ...

Evaluation des Risques de la Pollution Urbaine sur la Santé (Erpurs: 1987 - 2000)

Sur Paris et proche couronne, pour une augmentation de la **pollution de fond** d'un **niveau de base** (niveau non dépassé au cours des 18 jours les moins pollués de l'année) à un **niveau médian** (niveau atteint ou dépassé pendant la moitié de l'année):



Mortalité-PA (% en plus pour 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de PM_{10}): USA, 20 « cities », 1989-2000

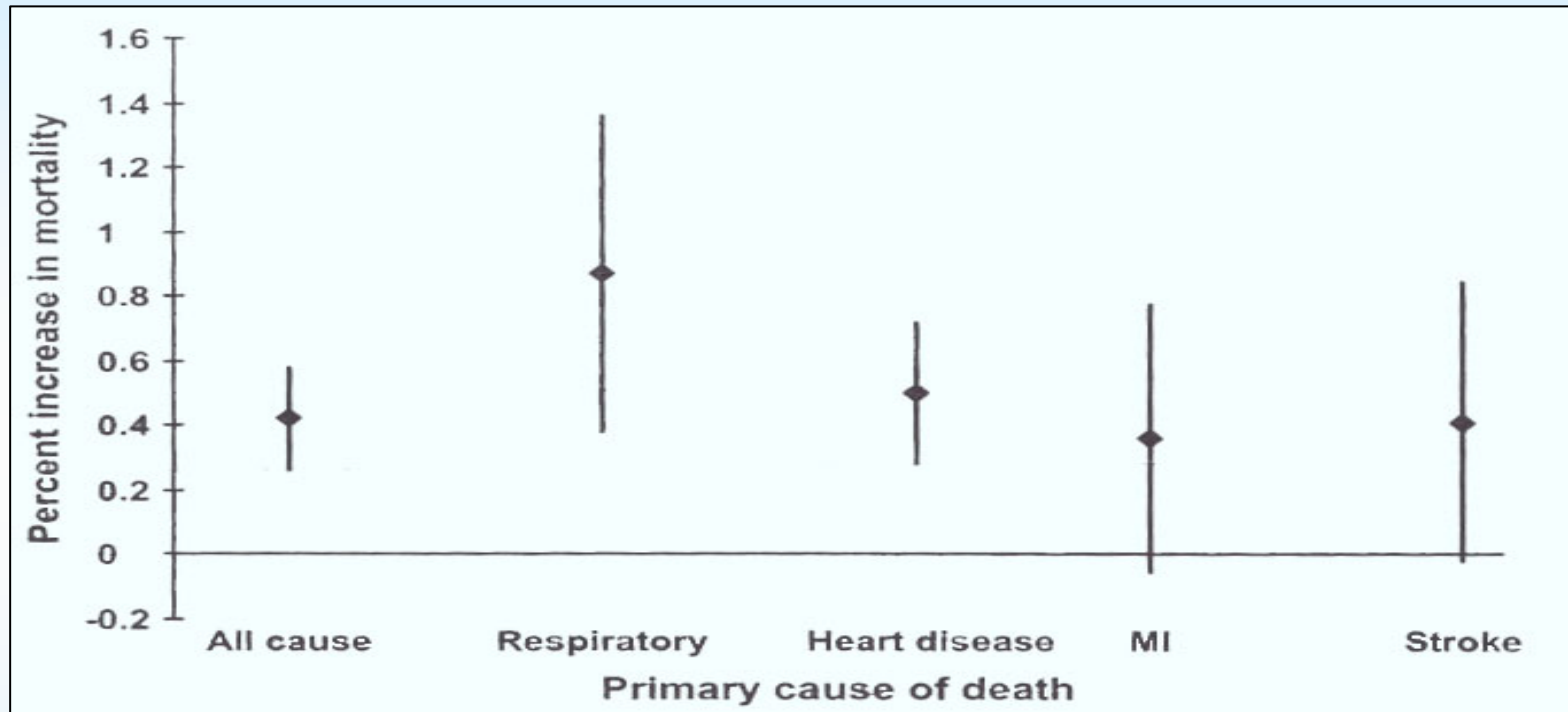


FIGURE 1. Percent increase in mortality per 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM_{10} in 20 US cities between 1989 and 2000. The association for all-cause mortality and PM_{10} is for average concentrations on the day before and 2 days before the event. The respiratory mortality- PM_{10} association is evaluated for concentrations on all 3 days. The association between heart disease mortality and PM_{10} is for the 2 days before the event, the myocardial infarction (MI)- PM_{10} association is evaluated for concentrations on the same day as the death, and the association for stroke mortality and PM_{10} concentrations is for the day prior. The diamonds represent percent increase in mortality, and the vertical bars indicate the 95 percent confidence intervals. PM_{10} , particulate matter with an aerodiameter of less than or equal to 10 μm .

From Zeka A, Zanobetti A, Schwartz J. Individual-level modifiers of the effects of particulate matter on daily mortality. *Am J Epidemiol.* 2006 May 1;163(9):849-59.

Effet à LT de la mortalité sur la PA: enquête cohorte USA « ACS* (+CPS)* (Pope et al, J. Amer. Med. Ass, 2002)

- ◆ Enquête de **cohorte** : environ **350 000 personnes** suivies pendant **16 ans**
- ◆ Questionnaires en 1982, 1984, 1986, 1988, 1998 → statut vital et facteurs de risque
- ◆ Résultats : des **associations significatives et positives** entre

| | | |
|-----------------------------------|---|------------------------------|
| PA (SO₂ et PM) | → | +10 µg/m⁻³ |
| et | | ↓ |
| Mortalité | • | toutes causes n.a. + 4 % |
| | • | cardio-pulmonaire + 6 % |
| | • | cancer bronchique + 8 % |

*ACS : American Cancer Society

*CPS : Cancer Prevention Study

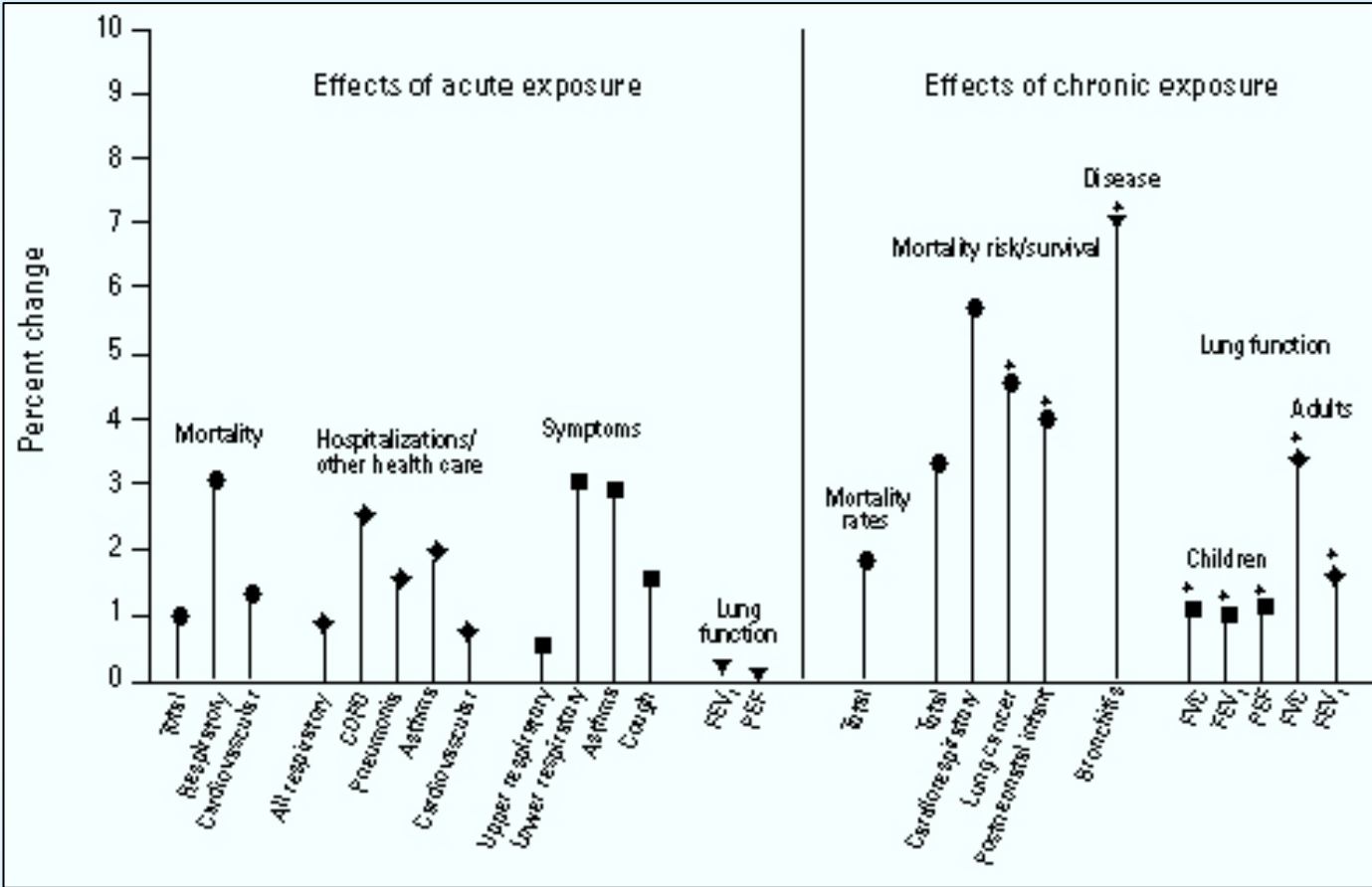
Effets de la pollution atmosphérique ambiante sur la santé : un bilan (Pope J. Environ. Med., 1999)

| Indicateur sanitaire | Effet observé (%) ⊕ 10 µg/m ³ PM _{2,5} | | |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------|--------|
| | CT | LT | |
| Mortalité (↑) | totale | 0,3 - 1,7 | 1 - 6 |
| | respiratoire | 0,9 - 5,0 } 0,3 - 2,0 } | 2 - 9 |
| | cardio-vasculaire | | |
| | cancer pulmonaire | - | 0 - 9 |
| Hospitalisations (↑) | respiratoire | 0,5 - 4,0 | - |
| | cardio-vasculaire | 0,5 - 2,5 | - |
| Symptômes respiratoires (↑) | « bas » | 0 - 15 | - |
| | « haut » | 0 - 7 | - |
| | toux | 0 - 25 | - |
| | crise asthme | 1 - 12 | - |
| Fonction respiratoire (↓) | | 0,05 - 0,35 | 0 - 2 |
| Restriction d'activité (↑) | scolaire | 1 - 4 | - |
| | professionnelle | 1 - 5 | - |
| Emphysème, bronchite et toux chroniques | | - | 5 - 25 |

CT : études de variabilité temporelle à court terme

LT : études de variabilité spatiale à long terme

Aperçu global des effets sanitaires des $PM_{2,5}$ (% en plus pour $5 \mu g/m^3$), selon Pope 2000



Stylized summary of observed health effects, presented as approximative percent changes in health end point per $5 \mu g/m^3$ increase in $PM_{2,5}$. Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; FVC, forced vital capacity; PEF, peak expiratory flow. Asterisk (*) indicates estimate based on very limited or inconsistent evidence

From Pope CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? Environ Health Perspect. 2000 Aug;108 Suppl 4:713-23

II - Données épidémiologiques: progrès méthodologiques 1990s-2000s (1)

1 - Diversification des indicateurs de PA

- ↪ Gaz et PM (**ultra-**) **fin**es, **composants** PM: ions, Me, carbone, organiques
- ↪ (re)prise en compte de l'**aérosol global** et des **sources** d'émissions (ex. trafic)

2 – Diversification des indicateurs de S: **Mt, Mb, fonctions, bio-marqueurs, ...**

- ↪ **Pulmonaire**, puis **cardio-vasculaire** (1995)
- ↪ **Développement/reproduction** (2000)
- ↪ **Neuro-dégénératif** (2005?)
- ↪ **Populations sensibles**: pulmonaires, cardio-vasculaires, diabétiques, obèses, ...
- ↪ Facteurs **socio-économiques/éducatifs**

3 – Amélioration de l'évaluation des expositions

- ↪ concentrations ambiantes de fond, personnelles, SIG
- ↪ contributions de sources (analysis factor, chemical balance)
- ↪ proximité ex: trafic routier: évaluation (in) directe

4- Diversification et confrontation des approches épidémiologiques

Enquêtes:

- ↪ cas-croisés (« case crossover »): comparer exposition jour du « cas » (événement sanitaire) à expositions jours « contrôle »
- ↪ intervention: ex: Dublin, Hong-Kong, Atlanta, Utah Valley, ...
- ↪ multi-centriques/multi-polluants: ex: APHEA, NMMAPS, CAN. (8 villes), ...

Enquête d'intervention: Dublin (Clancy et al, Lancet 2002)

- ◆ Impact de l'interdiction de vente de charbon à Dublin (1990)
- ◆ Comparaison 6 ans avant / 6 ans après (séries chr., f. confusion)
- ◆ Bilan - réduction des niveaux de PA (ex. FN)

| | |
|----------------------------------------|-------|
| - réduction de la Mt (%) · totale n.a. | -5,7 |
| · respiratoire | -15,5 |
| · cardio-vasculaire | -10,3 |

II - Données épidémiologiques: progrès méthodologiques 1990s-2000s (3)

5 – Amélioration de la modélisation statistique (séries chronologiques +++)

↳ d'abord **modèles GAM** (additifs généralisés) avec co-facteurs successifs

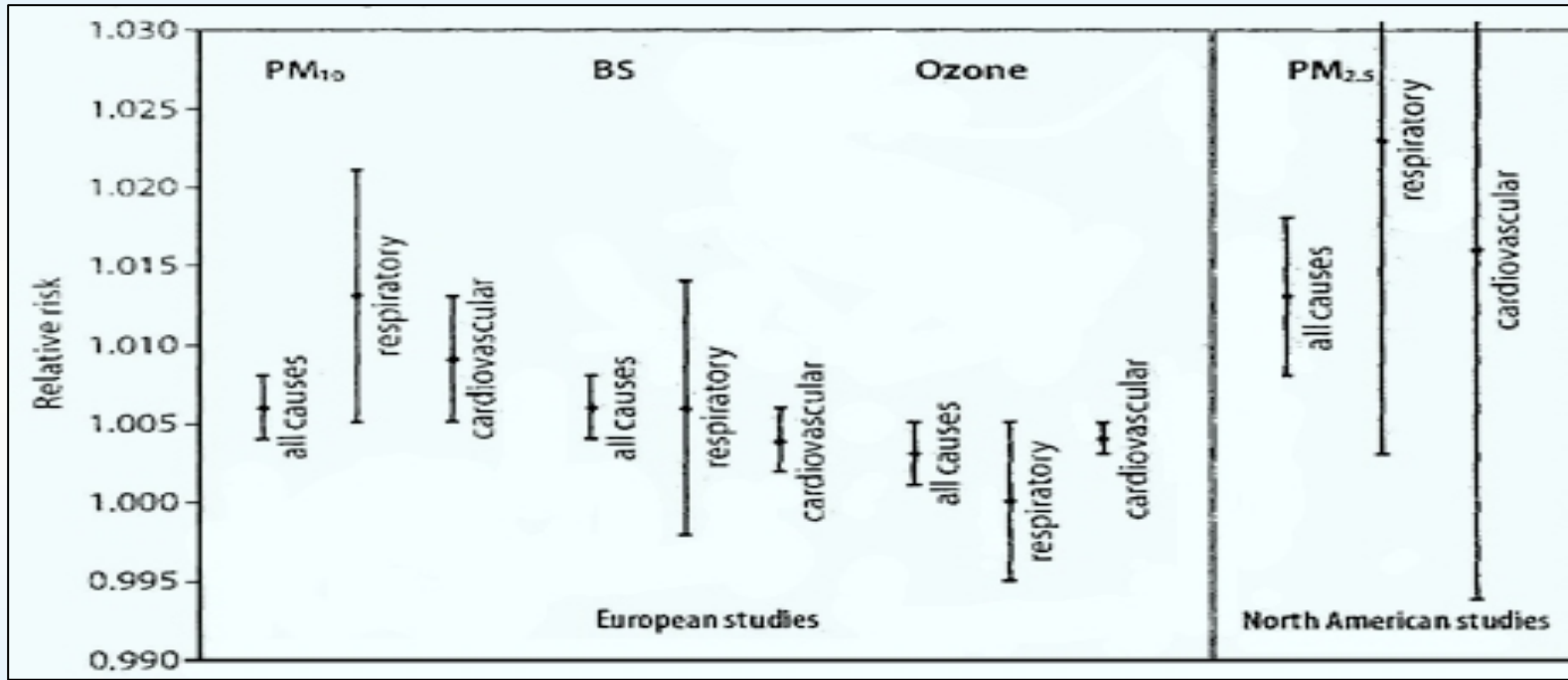
↳ **polémique 2002**: RR et IC sur estimés

↳ **_ré-analyses** des grandes études (HEI): réduction d'effets, introduction simultanée des co-facteurs

↳ études de **sensibilité**: modèles alternatifs, valeurs extrêmes écartées

↳ **modèles GEE** (Generalized Estimating Equation)

Risque relatif (RR) de mortalité lié à la PA selon l'OMS Europe (2004)



Summary estimates for relative risks for mortality and different air pollutants

Manque source!!!

Risque de mortalité à court terme lié aux PM₁₀ selon l'OMS Europe (2004)

Table 1. Summary estimates for studies of PM₁₀ and daily mortality by GAM or non-GAM statistical model and by single-city or multicity study design. % change in mortality per 10 µg/m³ increase PM₁₀

| Studies | No of estimates | Summary estimate | 95% CI |
|-----------------------------------------------------|-----------------|------------------|------------------------------------|
| GAM | | | |
| All studies | 172 | 0.60 | (0.52,0.68) |
| NMMAPS ² | 90 | 0.5 | No numerical estimate ¹ |
| APHEA 2 ³ | 21 | 0.6 | (0.4, 0.8) |
| Single city studies | 61 | 0.68 | (0.57, 0.79) |
| Single city studies (adjusted for publication bias) | | 0.6 | (0.5, 0.8) |
| Non-GAM | | | |
| Single city studies | 26 | 0.55 | (0.38, 0.73) |
| Single city studies (adjusted for publication bias) | | 0.4 | (0.2, 0.6) |
| All studies (GAM and Non-GAM) | 198 | 0.59 | (0.52, 0.66) |

1- No numerical estimate for 95% CI given. Graphical representation of marginal posterior distribution for PM₁₀, indicated that effect was very unlikely to be due to chance. Note that in the paper by Dominici et al. (2002), the pooled estimate using default convergence criteria is 0.41 (posterior standard error 0.05). We have chosen the estimate given in the earlier published report (Samet et al., 2000).

From Health Aspects of Air Pollution-answers to follow –up questions from CAFE. Report on a WHO working group meeting. Bonn, Germany, 15-16 January 2004)

III - Quelques interrogations et éléments de discussion (1)

1 – Relation PA-S: responsabilité globale de l'aérosol?

↪ **incontestable** à court et long termes, malgré facteurs de confusion(météo)

↪ **cohérence** des approches **épidémiologiques** (dont « intervention »)

↪ **cohérence** des approches **épidémiologiques et toxicologiques**_(+/-)

↪ **pathologies concernées** = pluri-factorielles: induction/exacerbation

Ex: cardio-pulmonaire, allergies resp. (asthme), BPCO, cancer BP

III - Quelques interrogations et éléments de discussion (2)

2 – Relation PA-S: responsabilité spécifique des indicateurs de PA?

- ↪ **plus discutabile** car difficultés à dissocier indicateurs corrélés (sauf O₃)
- ↪ responsabilité **hautement vraisemblable** de PM et O₃, discutée de NO₂, CO, SO₂:
modificateur (NO₂), adjuvant (CO)
- ↪ PM: arguments **épidémiologiques** (++) , **toxicologiques** (+/-) et **biologiques**
(mécanismes); **taille, masse, nombre, composants** : quel(s) « coupable(s) »?
- ↪ retour aux « sources » (trafic) et à l'**aérosol global** et ses « marqueurs »

III - Quelques interrogations et éléments de discussion (3)

3 – PA: problème de Santé publique?

↪ des **risques « faibles »** mais un **impact sanitaire marqué**:

- larges populations (dont sensibles)
- exposition vie entière
- forte prévalence des pathologies affectées

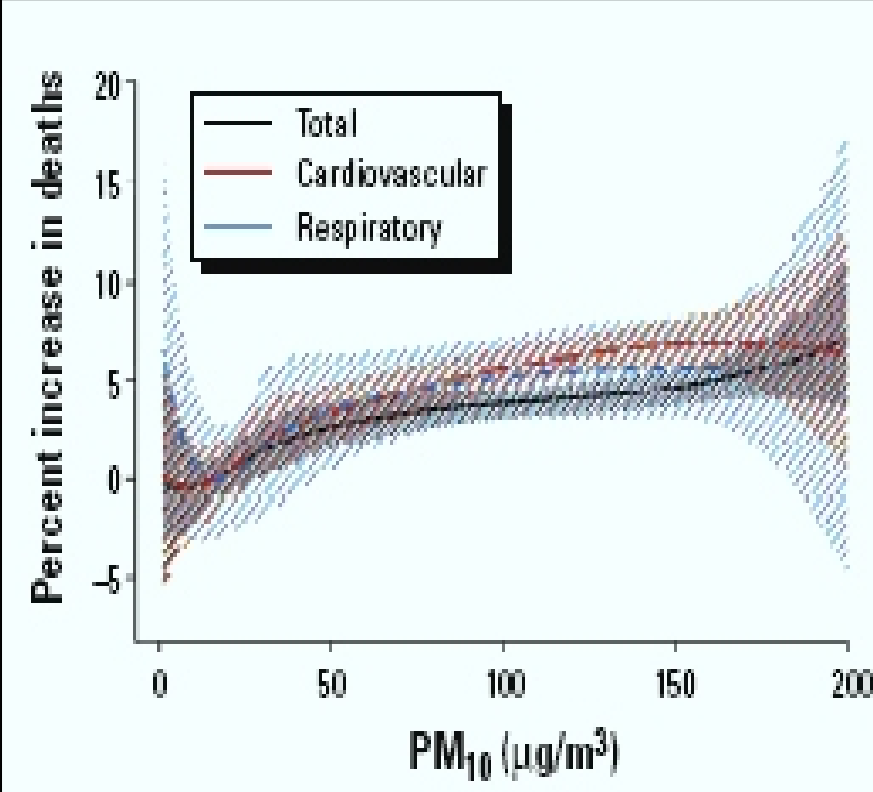
↪ **absence de seuil** (populationnel?) d'effets: intérêt sanitaire, réglementaire, psychosocial (Rq. Acceptable)

↪ privilégier **Mb.** // Mt?

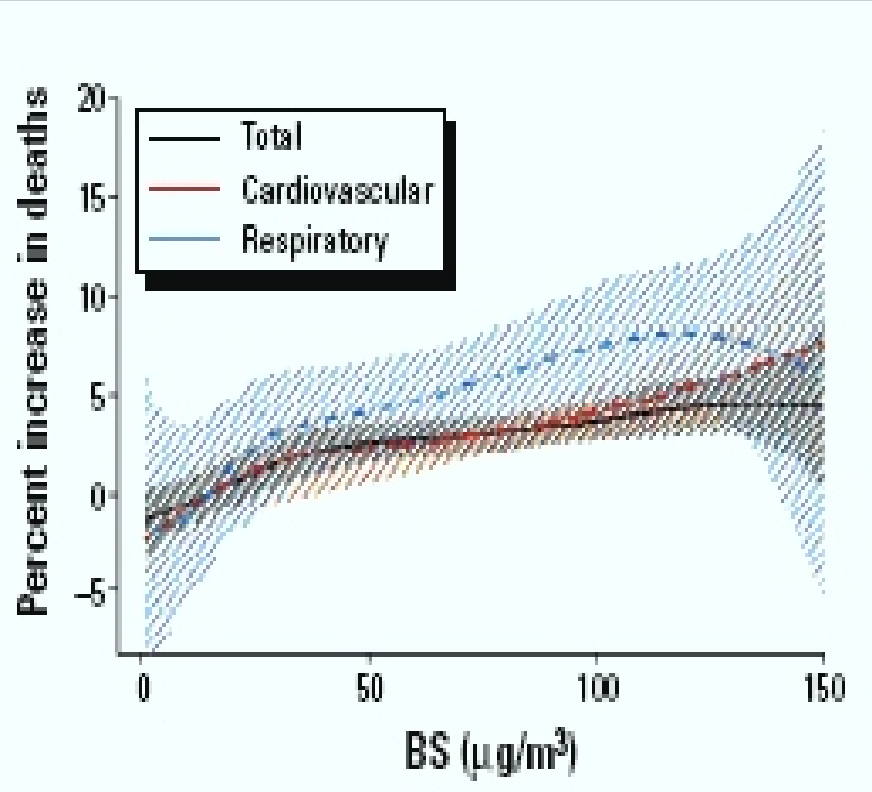
↪ impact Mt et **réduction d'espérance de vie (EV)**:

- CT: 2 à 3 semaines (pulm.), 6 à 8 (CV)
- LT: 6 à 12 mois?

Relation concentration (PM)-réponse (Mt) en Europe selon APHEA 2 (2005)



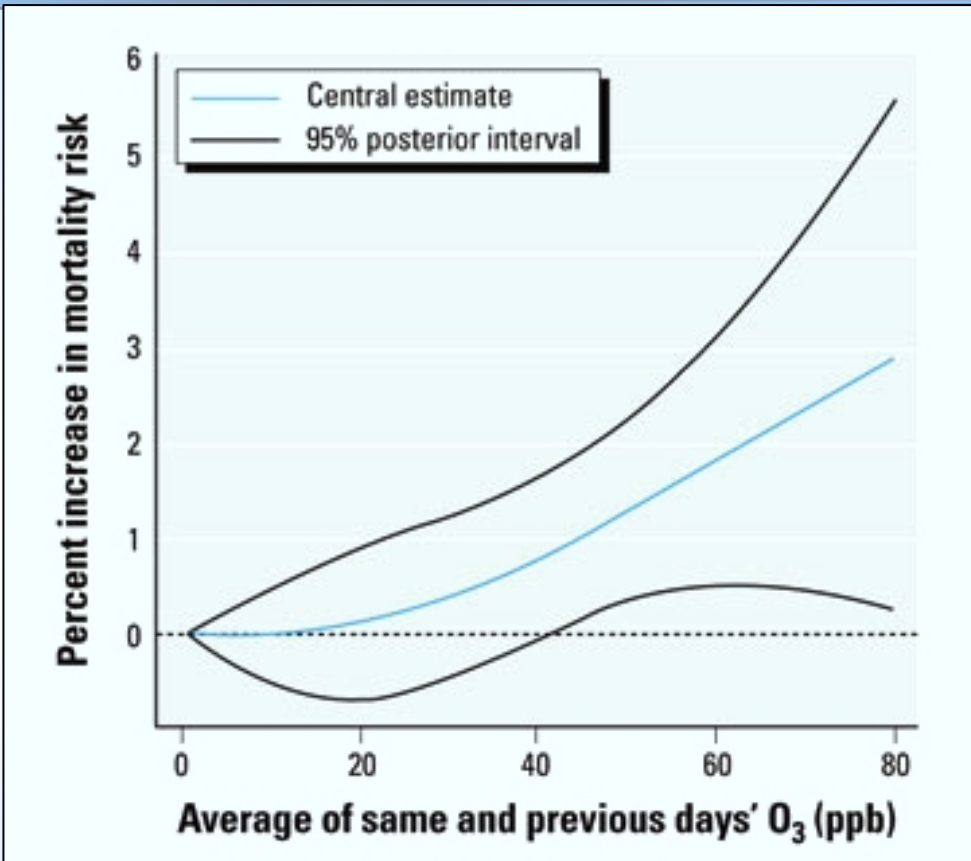
Exposure-response curves and 95% CIs of PM₁₀ and total, cardiovascular, and respiratory mortality



Exposure-response curves and 95% CIs of BS and total, cardiovascular, and respiratory mortality

From Samoli E, Analitis A, Touloumi G, et al. Estimating the exposure-response relationships between particulate matter and mortality within the APHEA multicity project. *Environ Health Perspect.* 2005 Jan;113(1):88-95.

Relation concentration (O₃) - réponse (Mt) aux USA selon Bell (2006)



Exposure-response curve for O₃ and mortality using the spline-approach: percentage increase in dealy nonaccidental mortality at various O₃ concentrations

From Bell ML, Peng RD, Dominici F. The exposure-response curve for ozone and risk of mortality and the adequacy of current ozone regulations. Environ Health Perspect. 2006 Apr;114(4):532-6

III - Quelques interrogations et éléments de discussion (4)

4 – PA et risques attribuables

↳ si causalité: Rq. « **attribuable** » et Rq. « **évitable** »? (Mt, Mb)

↳ *scénarii* de réduction de PA: **bénéfices sanitaires attendus** (Mt, EV), sur la base de **quels indicateurs PA?** Plutôt **PM fines**:

Ex: OMS Eur.: PM et source auto. (Mt et Mb de 3 Nations)

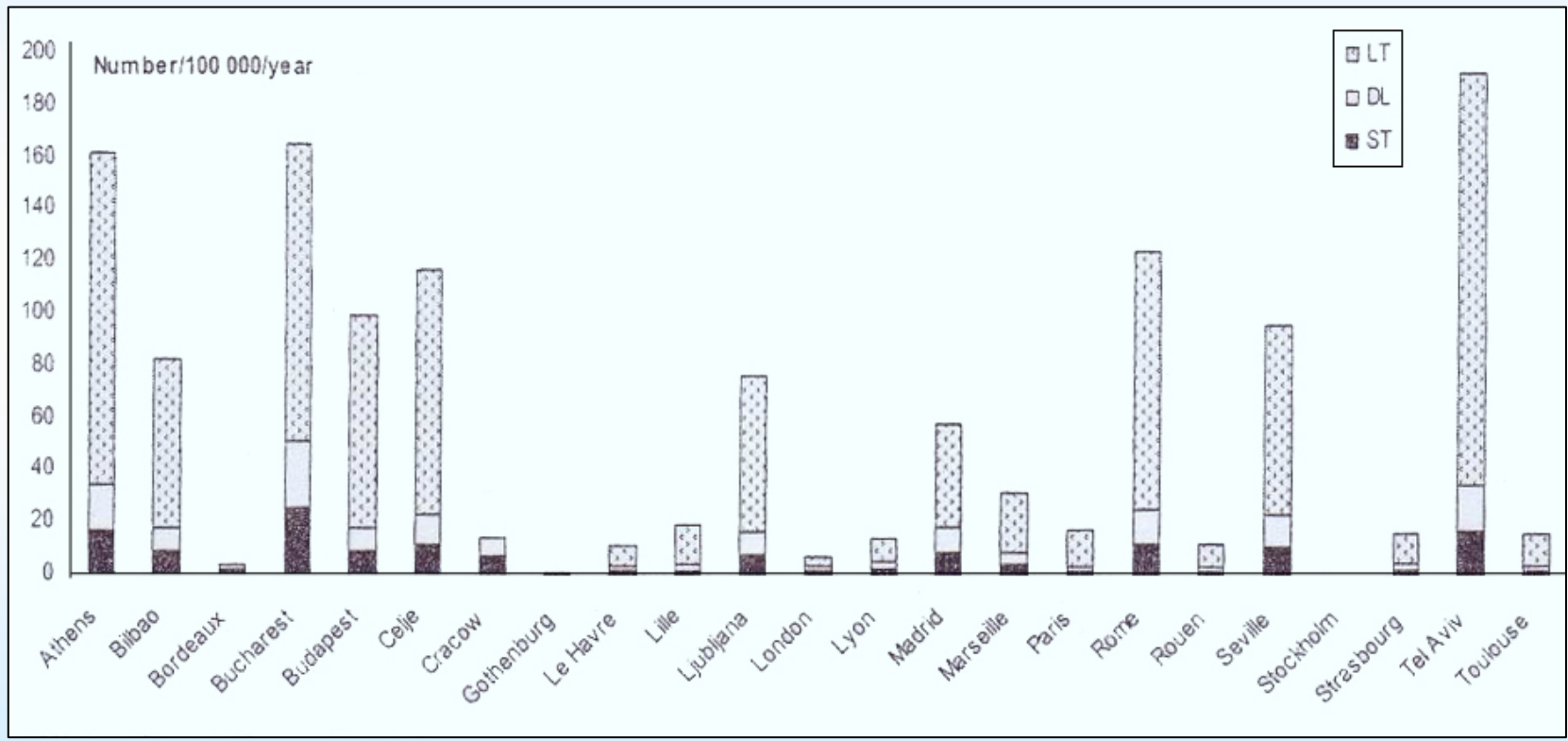
APHEIS: PM fines et Mt à LT (projet Dir. UE)

USA: PM et centrales thermiques (Mt)

Künzli: PM et TB actif ou passif (toux chronique)

Impact sanitaire à court et long termes (Mt toutes causes n.a) d'une réduction des PM₁₀ à 20 µg/m³ pour les cités européennes selon APHEIS 3 et OMS Europe (2004)

Figure 2. PM10: Short term (ST), cumulative short term (DL), long term (LT) health impact on all causes mortality (ICD9<800). Reductions to 20 µg/m³. Number of deaths per 100000 inhabitants



From Medina s., Boldo E et al. Health impact assessment of air pollution in 26 european cities and communication strategy – Letest findings of the APHEIS Programme. N°34, WHO collaborating Centre for Air Quality Management and Air Pollution Control. Berlin, déc. 2004

Conclusion

- ↪ PA: ex. significatif de la complexité de l'évaluation des effets des « faibles doses », **multiples et associées.**
- ↪ rôle considérable de l'**épidémiologie**, mais complexité des approches **statistiques** et de la **modélisation** et incertitudes sur l'**exposition**
- ↪ de nombreux facteurs de **confusion** et des **limites** dont il faut avoir conscience
- ↪ mais intérêt de disposer **d'ordres de grandeur** en Santé Publique

I - PA urbaine (5): Évolution des valeurs limites (VL= $\mu\text{g}/\text{m}^3$) atmosphériques françaises (selon Directive U.E) de 1980 à 2002 pour SO_2 et PM

| Année | Durée | VL SO_2 | | VL PM |
|-------------|-------|------------------|------------------------|------------------------------------------|
| 1980 | Année | 80/120 | () Selon niveau FN | (VG : 40 à 60) FN 80 (VG : 40 à 60) |
| | Hiver | 120/180 | | FN 120 |
| | Jour | 250/350 | | (VG : 100 à 150) FN 250 (VG : 100 à 150) |
| 2002 | Année | 50 | | PM ₁₀ 40 (OQ : 30) |
| | Hiver | 125 | | PM ₁₀ 50 (OQ : 50) |
| | Jour | 350 | | |

FN : Fumée Noire
VG : Valeur Guide
OQ : Objectif de Qualité UE

II - Données épidémiologiques: évolution et résultats: période 1950s-1980s

- ↪ des **enquêtes** rétrospectives (Mt, Mb), transversales (Mb, fonct. pulm.), de panels, multi-centriques (ex. PAARC en Fra, aff.resp.chron.)
- ↪ **populations**: générale, enfants/adultes, sensibles (asthmatiques)
- ↪ **indicateurs PA**: surtout SO₂ (AF), PM (fumée noire FN en Eur., TSP aux USA), NO₂
- ↪ **indicateurs de santé S**: Mt, Mb pulmonaire (symptômes), fonction pulmonaire
- ↪ approche **statistique**: corrélation PA-S pour conc. élevées/moindres (épisodes, hiver/été)