

Pollution atmosphérique Pollution atmosphérique, facteur de risque des BPCO ?[☆]

Atmospheric air pollution: A risk factor for COPD?

Y.-M. Allain, N. Roche, G. Huchon^{*}

Service de pneumologie et réanimation, Hôtel-Dieu, université Paris Descartes, 1, place du Parvis-de-Notre-Dame, 75004 Paris, France

Série coordonnée par D. Charpin et J.-C. Dalphin

Disponible sur Internet le 31 juillet 2010

Résumé

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est causée à plus de 90 % par le tabagisme, mais plusieurs autres facteurs de risque ont été clairement identifiés ; la pollution extérieure (atmosphérique) en fait partie, mais son implication dans la constitution de la maladie est très difficile à démontrer. Ses effets sur la fonction respiratoire ne sont réellement étudiés que depuis une vingtaine d'années grâce à des études de cohortes, longues et fastidieuses, ce qui explique les controverses concernant leurs conclusions et les difficultés à mettre en évidence des résultats statistiquement significatifs. Ces difficultés sont d'autant plus grandes que la pollution est faite d'un ensemble de molécules (gaz, particules...), et qu'il faut rechercher l'effet respiratoire de chaque constituant au sein d'une population donnée. Par ailleurs, mettre en évidence un lien de causalité entre pollution atmosphérique et BPCO nécessite d'analyser ses effets à court terme, à long terme, ses effets physiologiques, toxicologiques et cliniques, depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte. Il semble qu'à l'heure actuelle, de nombreux travaux soient concordants et stigmatisent certains polluants extérieurs comme responsables d'altération de la fonction respiratoire, notamment via le stress oxydatif. Néanmoins, d'autres résultats sont attendus pour confirmer l'implication exacte de chaque composant, ce qui va probablement devenir un enjeu majeur de santé publique. Le but de ces analyses est d'identifier les populations à risque, afin de proposer des actions préventives, des seuils de tolérance, pour éviter la constitution d'une BPCO invalidante.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : BPCO ; Pollution atmosphérique ; Population ; Gaz ; Particules

Abstract

Tobacco smoking is the leading cause of COPD worldwide but other risk factors have been recognized. Air pollution is one of them, but its exact role in the development of COPD is hard to demonstrate. Its physiological effects on lung function have only been studied since the nineties by long and tedious cohort studies. Difficulties arise from the heterogeneity of air pollution (gas and particles); thus, its respiratory effects have to be examined for every component separately, and in different populations. It is also necessary to analyse the effects of atmospheric pollution in the short and the long term, considering both its physiological, clinical and toxicological effects, from childhood to adulthood. These factors make it difficult to obtain statistically significant results. Nevertheless, most studies seem to point to a role of air pollution in the development of COPD via oxydative stress but further studies are needed to confirm the exact effect of each component of air pollution on the respiratory tract. These studies could lead to improved public health policies and results are awaited that would identify at-risk populations, decide appropriate preventive measures and propose documented thresholds in pollution exposure... thereby limiting the spread of COPD.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: COPD; Atmospheric air pollution; Population; Gas; Particles

1. Introduction

1.1. Généralités sur la BPCO

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est actuellement une des principales causes de décès et de handicap

[☆] Article publié conjointement avec la revue des maladies respiratoires.

^{*} Auteur correspondant.

Adresse e-mail : gerard.huchon@hd.aphp.fr (G. Huchon).

dans le monde et sa prévalence est en augmentation dramatiquement constante depuis plusieurs années. Cette pathologie multifactorielle est principalement liée à la consommation tabagique mais de nombreux autres facteurs de risque ont été identifiés [1]. La pollution a été instinctivement mise en cause dans le développement et l'aggravation de la BPCO, notamment depuis les accidents survenus dans la première moitié du xx^e siècle ; des travaux épidémiologiques, toxicologiques et cliniques ont donc été réalisés au cours de ces 20 dernières années, afin de répondre à la question suivante : la pollution atmosphérique est-elle un facteur de risque de BPCO ? En raison des difficultés rencontrées dans la mise en place des protocoles, de la rareté des données sur le sujet et de la complexité même de la pollution, le rôle de l'exposition aux polluants extérieurs dans la constitution de la BPCO a été contesté jusque dans les années 1990 et fait encore l'objet de débats.

De nos jours, la majeure partie des scientifiques semble cependant s'accorder vers un lien de causalité entre pollution et BPCO. Cela a été rendu possible en premier lieu par une meilleure connaissance de la maladie ainsi que de la pollution. Par la suite, des études épidémiologiques effectuées dans différentes populations ont permis d'évaluer le risque relatif (RR) de BPCO en fonction des polluants ; des travaux toxicologiques, physiologiques et génétiques sont venus par ailleurs conforter la vraisemblance scientifique du sujet. Toutes les questions posées par ce problème majeur de santé publique ne sont pas résolues, mais de nombreux éléments de réponses sont actuellement disponibles pour envisager une prise en charge scientifique et politique, de ce qui deviendra probablement un enjeu essentiel pour les populations au cours des prochaines décennies.

1.2. Définition, épidémiologie descriptive

La BPCO est définie par la présence d'une obstruction progressive partiellement réversible des voies aériennes, associée à une réponse inflammatoire inappropriée à l'inhalation de particules ou de gaz [1].

La prévalence des BPCO dans la population adulte des pays industrialisés est évaluée à 5–10 %. Cette prévalence augmente avec l'âge puisqu'elle atteint 15–20 % chez les patients de plus de 75 ans et même 50 % des fumeurs non sevrés de plus de 65 ans [2]. De plus, un grand nombre de malades (environ 60 %) n'a pas connaissance de sa pathologie [3].

La BPCO a, à court et moyen terme, un « coût humain » très élevé. En France, le chiffre de personnes atteintes par la BPCO se situe aux alentours de trois millions et le taux de mortalité s'approche de 150 pour 100 000 personnes-années [4] ; l'OMS prévoit que le nombre d'années perdues en rapport avec la BPCO (handicap sévère ou décès) va élever cette pathologie de la 12^e à la cinquième place en 2020 [5]. De plus, il a été récemment montré que le nombre de décès par BPCO a continué sa progression aux États-Unis entre 1970 et 2002 [6], et certains auteurs estiment que la BPCO pourrait devenir la quatrième cause mondiale de décès dans 20 ans [7,8]. Cette projection alarmante résulterait en partie de la progression du

tabagisme chez les femmes et dans les pays en voie de développement [9]. Sur le plan économique, la BPCO est devenue (ou va devenir dans certains pays) une préoccupation incontournable des autorités sanitaires. En effet, son coût total (direct et indirect) est estimé à 3,5 milliards d'euros en France en 2005 (soit 3,5 % de l'ensemble des dépenses de santé) [10] ; la BPCO est un des motifs d'hospitalisation les plus fréquents en France, avec environ 100 000 hospitalisations annuelles, soit environ 800 000 journées d'hospitalisation effectives au total [10].

Cette pathologie s'inscrit donc dans le cadre des maladies à fortes répercussions tant au niveau individuel, qu'à un niveau global de santé publique.

1.3. Physiopathologie

La physiopathologie et la pathogénie de la BPCO restent encore imparfaitement élucidées mais certaines hypothèses sont étayées par de nombreuses études. Il est généralement accepté que lors du développement de la BPCO, il existe une inflammation de la paroi bronchique, avec hypertrophie du muscle lisse, métaplasie des cellules à mucus et augmentation du nombre de lymphocytes CD8+. On note par ailleurs un déséquilibre entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, entraînant un afflux de polynucléaires neutrophiles et de macrophages vers la lumière bronchique et une libération de protéases [11]. Ce déséquilibre de la balance protéase/antiprotéase est impliqué dans le remodelage bronchique et la formation de l'emphysème et constituerait le mécanisme pathogénique principal étudié au cours du déficit en $\alpha 1$ -antitrypsine [12]. Dans le même ordre d'idées est apparu le concept de stress oxydatif ; celui-ci propose un mécanisme d'action via une libération de radicaux par dégranulation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles ; ces radicaux libres seraient eux-mêmes impliqués dans la libération de protéase, ce qui provoquerait la destruction progressive de la matrice extracellulaire et donc de l'architecture pulmonaire, tout en majorant l'inflammation [11]. Un autre concept plus récent suggère une augmentation de l'apoptose des cellules endothéliales et épithéliales qui induirait une destruction des parois alvéolaires [13].

La physiopathologie de la BPCO est caractérisée par une diminution progressive et irréversible de la fonction respiratoire. Dans les conditions physiologiques, les valeurs maximales obtenues aux EFR sont mesurées entre 20 et 25 ans, et sont suivies par un déclin lent et progressif au cours du vieillissement normal (25 ml par an chez les non-fumeurs) [14]. L'apparition clinique de la maladie dépendrait alors de la valeur initiale de la fonction respiratoire et de la vitesse de déclin de celle-ci [15].

L'ensemble de ces phénomènes conduirait donc à une destruction du parenchyme pulmonaire et à une obstruction bronchique non réversible. Néanmoins, plusieurs questions restent en suspens, notamment quant au rôle de la pollution atmosphérique (extérieure) dans l'installation et le développement de la BPCO.

- Dans la BPCO, il existe une inflammation de la paroi bronchique, avec hypertrophie du muscle lisse, métaplasie des cellules à mucus et augmentation du nombre de lymphocytes CD8+.
- Un déséquilibre de la balance protéase/anti-protéase est impliqué dans le remodelage bronchique et la formation de l'emphysème.
- Le stress oxydatif engendre une libération de radicaux par dégranulation des macrophages et des polynucléaires neutrophiles.
- On note une altération progressive et irréversible de la fonction respiratoire.

1.4. Facteurs de risque de BPCO

L'identification des facteurs de risque de BPCO est un pas important dans la stratégie de développement de mesures préventives et thérapeutiques. En effet, si on se réfère au tabagisme, son identification en tant que risque principal de développement de maladies cardiorespiratoires a contribué à la promulgation de lois, à l'édification de projets de prévention, dans le but de diminuer la consommation tabagique et ainsi, le coût individuel et collectif de ces maladies. Néanmoins, même si le tabagisme actif est le facteur de risque de BPCO le mieux étudié, des études épidémiologiques récentes ont démontré l'installation de BPCO chez des non-fumeurs. Il existe donc d'autres facteurs de risque de BPCO [16], qui sont énumérés dans l'Encadré 1.

1.4.1. Facteurs de risque de BPCO selon le rapport GOLD

L'Encadré 1 énumère les facteurs de risque de BPCO mentionnés dans le rapport GOLD à partir des données de la littérature [1,17–24].

2. Pollution atmosphérique

2.1. Rappels

Le rapport GOLD a reconnu la pollution (intérieure + extérieure) comme un des facteurs de risque mineurs de la BPCO

Encadré 1. Facteurs de risque de BPCO selon le rapport GOLD.

Tabagisme actif (cigarettes, cigares, pipes)
 Tabagisme passif [17]
 Prédilection génétique (déficit sévère en alpha 1 antitrypsine [18], gènes codant le TGF- β 1, le TNF- α , ou des gènes d'antioxydation [19,20])
 Poussières organiques ou inorganiques [21]
 Pollution domestique (intérieure) [22,23]
 Défaut de croissance pulmonaire [24]
 Pollution atmosphérique (extérieure)
 Autres : sexe féminin, âge, infections respiratoires, carences nutritionnelles, situations socioéconomiques défavorables [1]

Tableau 1

Polluants atmosphériques et leurs principales origines (activités humaines). D'après Abelsohn et al. [25].

Polluants	Origines
Monoxyde de carbone (CO)	Gaz d'échappement, combustion de fuel, bois...
Ozone (O ₃)	Réaction photochimique entre monoxyde d'azote (NO) et composants organiques volatiles
Oxydes d'azote (NO)	Gaz d'échappement, combustion de fuel domestiques, centrales énergétiques...
Dioxyde de soufre (SO ₂)	Combustion du charbon, diesels...
Particules en suspension (PM)	Combustion de fuel (gaz d'échappement), poussières, moteurs diesels...

[1]. Or, chaque être humain respire en moyenne 15 m³ d'air par jour. On comprend alors que l'impact de la qualité de l'air sur une population pourrait induire des effets sur la fonction respiratoire lors d'expositions à court, moyen ou long terme, même en cas de variations modérées de pollution extérieure.

Les polluants atmosphériques sont en fait un ensemble de matières provenant des activités humaines et naturelles (Tableau 1). Ce mélange moléculaire se compose (à concentrations fluctuantes) d'ozone, de particules en suspension (poussières, pollens...), de monoxyde de carbone, du dioxyde de soufre, de dioxyde d'azote et de sulfure d'hydrogène. D'autres molécules sont recensées dont les métaux lourds (plomb, mercure...) et les hydrocarbures (benzène, formaldéhyde, trichloréthylène...) [25]. Ce regroupement d'agents chimiques peut prendre le terme de « smog » (en général visible en milieu urbain), qui correspond aux réactions photochimiques atmosphériques ; ce « smog » est constitué principalement d'ozone et de particules en suspension l'été, et de dioxyde de soufre et de particules en suspension l'hiver [26]. Néanmoins, ce phénomène n'est pas exclusivement réservé à la ville puisqu'il existe aussi dans les zones rurales [27]. Aux États-Unis, la première loi concernant la pollution atmosphérique (Air Pollution Control Act) a été votée dans les années 1950. Par la suite va apparaître le « Clean Air Act » de 1963 révisé en 1990 ; celui-ci va permettre la création du National Ambient Air Quality Standard (NAAQS), qui introduit la surveillance régulière de six polluants de référence ; ils font aussi partie des éléments atmosphériques surveillés en France (Tableau 2). Les taux de ces polluants sont donc comparés à des seuils permettant une protection large de la population [28] (Tableaux 2 et 3). En fait, ces seuils diffèrent selon les pays et les organismes, puisque par exemple, en janvier 2006, le NAAQS a été modifié mais l'OMS a proposé des critères environnementaux plus stricts [29]. Ce sont ces six polluants qui ont été les plus étudiés durant ces 20 dernières années aux États-Unis mais aussi dans le reste du monde (principalement Chine et Europe avec les programmes PAARC [30], APHEIS [31]...). À ce jour, plusieurs liens ont été établis entre ozone, PM 10, PM 2,5, NO₂... et BPCO (mortalité, morbidité, etc.) qui seront développés plus loin [32].

Tableau 2

Normes françaises de qualité de l'air. D'après http://www.atmo-rhonealpes.org/site/air/normes/valeurs_reference.php (août 2007).

	Objectif de qualité Moyenne annuelle ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Dioxyde de soufre (SO_2)	50
Oxydes d'azote (NO , NO_2)	50
Particules en suspension (PM 10)	30
Benzène (C_6H_6) (composé organique volatil)	2
	Valeur limite Moyenne annuelle ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Plomb (Pb)	2
	Objectif de qualité Moyenne sur 8 h ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Ozone (O_3)	110
	Valeur limite moyenne Journalière sur 8 h ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Monoxyde de carbone (CO)	10 000

Tableau 3

Bilan de la qualité de l'air en France dans les grandes villes françaises en 2006 (<http://www.ecologie.gouv.fr/-Surveillance-de-la-qualite-de-l-.html>).

Concentration moyenne annuelle	Résultat
SO_2	$< 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$
NO_2	$< 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
PM 10	$< 26 \mu\text{g}/\text{m}^3$
O_3	$< 70 \mu\text{g}/\text{m}^3$
CO	$< 600 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Il nous a paru nécessaire d'effectuer un rappel concernant la pollution atmosphérique associée aux particules en suspension car toutes les études épidémiologiques et physiopathologiques n'analysent malheureusement pas les mêmes paramètres ; par ailleurs, ces particules illustrent les difficultés d'analyse de l'air et permettent de comprendre nombre de données scientifiques.

2.2. Un exemple : les particules en suspension

Afin de pouvoir analyser les études, il est utile de rappeler la nomenclature utilisée à propos des particules en suspension (PM : *particulate matters*). La pollution associée aux PM correspond en fait à un mélange de particules solides et liquides qui varient en nombre, en taille, en forme, en surface, en composition chimique, en solubilité et en provenance. Il a été décidé de classer par convention les PM selon leur diamètre aérodynamique (2,5 ; 10 ; 15 μm . . .).

On distingue donc :

- « PM supérieures à 10 » : correspondent aux particules en suspension non respirables, dont les lieux de dépôt sont les voies aériennes supérieures. Elle ne sont actuellement pas étudiées dans le développement de la BPCO pour cette raison [33] ;
- « PM 10 » : correspondent aux particules de diamètre aérodynamique inférieur ou égal à 10 μm , ce qui constitue le

seuil permettant à ces molécules de s'introduire dans les voies aériennes inférieures. Cette catégorie inclut les « coarse particles » et les particules fines ;

- Les « coarse particles » sont des particules de diamètre intermédiaire ; elles proviennent de la suspension de poussière, de cristaux (mines, fermes, routes, éruptions volcaniques. . .) dans l'atmosphère. Elles comportent aussi les pollens, les sels de mer, les spores et correspondent à des particules de plus de 2,5 μm et de moins de 10 μm . Sachant qu'avec les appareils de mesure actuels, il est possible de mesurer le taux de PM 2,5 et de PM 10, il suffit de réaliser une simple soustraction pour obtenir le taux de « coarse particles » [33] ;
- « particules fines » : elles proviennent du processus de combustion primaire (moteurs à essence ou diesel, combustion de bois, charbon, industrie du ciment, aciéries, usines de papier. . .) ainsi que des produits de transformation comme le sulfure d'hydrogène. Ces particules fines correspondent à des particules de moins de 2,5 μm (PM 2,5). Elles seraient responsable d'une importante morbidité chez l'être humain selon les analyses toxicologiques et physiologiques (elles peuvent contenir du plomb, des acides, des nitrates. . .). Par rapport aux PM 10 μm , les PM 2,5 μm se déposent plus loin dans l'arbre respiratoire, restent en suspension plus longtemps dans l'atmosphère, peuvent parcourir de plus longues distances et pénètrent plus facilement à l'intérieur des habitations [34]. Les particules fines (PM 2,5) faisant partie intégrante des PM 10 et composant une large partie de celles-ci, certains auteurs ont préféré assimiler PM 10 et PM 2,5 afin de simplifier certains résultats ; néanmoins, il reste préférable de limiter ces extrapolations car dans certaines zones, les PM 2,5 sont minoritaires [35] ;
- « particules ultrafines » : sont définies par un diamètre inférieur à 0,1 μm (PM 0,1). Ces particules sont produites en environnement industriel ou urbain, principalement par combustion (gaz d'échappement de véhicules motorisés, réactions atmosphériques photochimiques) [36]. Elles ont une durée de vie limitée à quelques heures et s'agrègent rapidement afin de former des complexes de taille plus importante mais restent néanmoins par la suite dans le groupe des PM 2,5 μm en général [37]. Elles composent environ 50 % de la masse des particules présentes dans l'atmosphère. Ces particules ultrafines auraient un grand potentiel de translocation poumon/sang, ainsi qu'une diffusion multi-systémique [34].

La pollution atmosphérique (extérieure) est donc un vaste ensemble regroupant de nombreuses molécules et particules de tailles et d'effets secondaires variables. Elle est devenue depuis quelques années un enjeu politique dans plusieurs pays industrialisés, conscients de la nécessité d'une surveillance de ses taux atmosphériques ; les effets secondaires des polluants sur la santé des populations ont donc été étudiés avec attention mais avec de grandes difficultés, principalement techniques et logistiques. C'est pourquoi certains sujets sont encore controversés dont la relation entre l'apparition d'une BPCO et la pollution.

3. La pollution : facteur de risque des BPCO ? Données épidémiologiques

3.1. Aspects méthodologiques

3.1.1. Concept de risque

Depuis une vingtaine d'années, le risque associé à la pollution cherche à être quantifié ; il a été analysé en quatre temps : identification du danger (pathologie), identification de l'exposition et de l'agent polluant, identification de l'effet dose-réponse et caractérisation du risque (estimation du RR). Ce risque peut être défini par le nombre d'événements attribuables dans une population donnée mais aussi par le risque individuel de subir cet événement dans une population donnée ; on note que ce risque n'est pas obligatoirement cliniquement significatif à l'échelon individuel [28].

Du point de vue épidémiologique, la recherche d'un risque associé à la pollution « in vivo » va permettre d'estimer le nombre de patients présentant une BPCO dans les suites d'une exposition aux polluants. L'étape ultérieure est économique et permet d'estimer le coût de la BPCO associée à la pollution (et donc de la pollution elle-même) en termes d'économie de santé [38].

La notion de pollution en tant que « facteur de risque » de BPCO a donc une implication individuelle mais aussi une implication globale sur une population donnée.

3.1.2. Modèles d'études et leurs limites

Les effets de la pollution sur la BPCO (fonction respiratoire, mortalité...) ont été étudiés à court, long et moyen terme. De nombreuses données sont actuellement disponibles sur l'augmentation de la morbidité et de la mortalité dans les pathologies cardiorespiratoires en période de pics de pollution (effets à court terme) [39].

En ce qui concerne l'effet de la pollution sur le développement de la BPCO à moyen et long terme (mortalité et fonction respiratoire), le nombre de données est plus restreint. En effet, les méthodes statistiques utilisées ont comporté des études cas-témoins, des études de cas croisés et finalement peu d'études prospectives de cohorte [40]. Les problèmes rencontrés au cours de ces études sont multiples : sous-évaluation de la BPCO dans les études croisées de cas-témoins [41], biais de sélection initial en raison de facteurs confondants multiples (milieu socioéconomique défavorisé et pollution exacerbée...) [38], variations de pollution au cours du temps (jours, mois, années, siècles) rendant les interprétations délicates et une nécessité d'analyse de données sur le long voire très long terme [39]. Par ailleurs, le recueil de données est restreint par le nombre de perdus de vue, les études de cohorte devant se poursuivre sur cinq, dix, 20 ans avec des moyens logistiques, techniques, financiers énormes.

Toutes ces difficultés méthodologiques ont donc ralenti l'exécution des études épidémiologiques et leur analyse. Elles sont probablement une des causes de l'absence de consensus concernant les effets à long terme de la pollution sur la BPCO.

3.2. Effets à court terme de la pollution dans la BPCO

Le lien de causalité entre pollution et mortalité cardiorespiratoire à court terme a été suggéré dans les années 1950 ; c'est en effet à Londres en 1952 qu'une augmentation du nombre de décès a été corrélée à un pic de pollution dans le sous-groupe de patients atteints de « bronchite chronique ». Ces données ont été confirmées en Angleterre grâce à des études descriptives ultérieures [42]. Par la suite, plusieurs travaux effectués dans le monde industrialisé (États-Unis, Suisse, Autriche, France, Japon...) ont permis de confirmer cette observation ; on admet actuellement l'existence de liens de causalité entre pics de pollution et mortalité cardiovasculaire (patients BPCO ou non) [43,44], hospitalisation des patients atteints de BPCO [44,45] et diminution de la fonction respiratoire chez les BPCO [46,47].

Ces données ont permis d'estimer le RR de mortalité et de morbidité dans certaines populations et dans des lieux précis, en fonction des taux de certaines molécules (ozone, PM 10, NO₂, SO₂, CO...). À titre indicatif, Pope [48] a estimé que chaque augmentation de 50 µg/m³ du taux atmosphérique de PM 2,5 était associée à une surmortalité respiratoire de 25 % et à une surmortalité cardiovasculaire de 11 % ; il existait par ailleurs une relation quasi proportionnelle entre augmentation du taux de PM 2,5 et surmortalité globale (surmortalité calculée à environ 0,5–1,5 % pour chaque augmentation du taux de PM 2,5 de 5 à 6 µg/m³) [48]. Ces études ne permettent pas d'établir un lien de causalité direct entre développement de BPCO et polluants atmosphériques mais ont été à l'origine du questionnement relatif aux effets respiratoires de la pollution sur le long terme (Tableau 4).

3.3. Effets respiratoires de la pollution atmosphérique sur le long terme dans la population adulte

3.3.1. Études épidémiologiques associant pollution à long terme et surmortalité

À partir de 1980, plusieurs cohortes ont été suivies sur des périodes de cinq à 20 ans. En 1993, Dockery et al. décrivaient aux États-Unis une surmortalité cardiopulmonaire dans les populations urbaines ayant été le plus exposées aux particules fines (PM 10, PM 2,5) et aux sulfates (SO₄) et ce, indépendamment du tabagisme, du milieu socioéconomique ou de l'exposition professionnelle [49]. En 1995, Pope et al. mettaient en évidence une surmortalité dans les populations ayant été le plus exposées aux PM 2,5 µm sur sept ans [50]. Par

Tableau 4

Augmentation (en pourcentage) du risque relatif de mortalité en fonction des changements quotidiens des taux de différents polluants (études sur les effets de la pollution à court terme). D'après [34].

Étude	Augmentation du taux de polluant	Augmentation du RR de mortalité (en %) (IC 95 %)
US 20 Cities	10 µg/m ³ PM 10	0,51 (0,07–0,93)
US Six Cities	10 µg/m ³ PM 2,5	1,2 (0,8–1,6)
APHEA 2	20 µg/m ³ PM 10	1,2 (0,8–1,4)

Tableau 5

Augmentation (en pourcentage) du risque relatif de mortalité en fonction de l'exposition à différents polluants à long terme. D'après [34].

Étude	Augmentation du taux de polluant	Augmentation du RR de mortalité (en %) (IC 95 %)
Harvard Six Cities	10 µg/m ³ PM 2,5	13 (4,2–23)
ACS	10 µg/m ³ PM 2,5	6,6 (3,5–9,8)
ASHMOG	20 µg/m ³ PM 10	2,1 (–4,5–9,2)
PAARC	10 µg/m ³ Black Smoke	7 (3–10)

la suite, plusieurs études de cohorte sont venues confirmer ces données et d'autres polluants ont été incriminés dont le dioxyde de soufre (SO₂), les sulfates [39] et les PM 10 [51].

Un lien de causalité s'est donc avéré très probable et un RR de mortalité associée à la pollution extérieure à long terme a pu donc ainsi être calculé dans certaines populations. Les principales données publiées sont dans l'ensemble concordantes sur ce risque (Tableau 5) ; à titre d'exemple, dans l'étude de Dockery et al. (concernant les différences de pollution et leur incidence sur la mortalité entre six villes des États-Unis), le RR de décès (toutes causes de mortalité confondues) dans les villes les plus polluées comparées aux moins polluées a été calculé à 1,23 (95 % IC : 1,07–1,40) pour les PM 10 et 1,09 pour le SO₄ (95 % IC : 1,03–1,15) [49] ; dans les données d'Abbey et al., le RR de mortalité est de 1,18 (95 % IC : 1,02–1,36) si le taux de PM 10 est supérieur à 100 µg/m³ plus de 43 jours par an [51]. Le projet français Pollution atmosphérique et affections respiratoires chroniques (PAARC) a confirmé ces données dans une étude de mortalité dans sept villes françaises, sur une période de 25 ans ; un RR de 1,05 (IC 95 % : 1,02–1,08) a été relevé (après ajustement sur le tabagisme...) pour chaque augmentation du taux moyen de particules en suspension totales de 10 µg/m³ [30]. Dans ce même travail, un lien a été évoqué entre trafic routier, augmentation du taux de polluants atmosphériques et augmentation de la mortalité à long terme [30]. Malheureusement, en raison même de la nature de ces études (cohortes), il est très difficile d'obtenir les causes des décès de façon précise, comme le soulignaient Hunt et al. [52] ; on ne peut donc à ce jour, associer clairement l'exposition aux polluants atmosphériques à long terme aux décès par évolution de la BPCO vers l'insuffisance respiratoire chronique, d'autant qu'environ un tiers des décès des BPCO n'est pas lié à une progression de l'insuffisance respiratoire, tous stades de sévérité de BPCO confondus [53].

3.3.2. Études épidémiologiques associant pollution à long terme et développement de BPCO (morbidité)

Dans la population adulte, seules quelques études ont été menées afin de déterminer la prévalence de la symptomatologie respiratoire en fonction du taux de polluants mesuré sur le long terme. Ces études réalisées aux États-Unis (AHSMOG [54], NHANES [55]), en Europe (SAPALDIA [56]) ont mis en évidence une relation entre prévalence de symptomatologie respiratoire (dyspnée, bronchite chronique...) et taux annuels de particules fines (PM 10) et de NO₂. Dans l'étude suisse [56], une augmentation du taux moyen annuel de 10 µg/m³ de PM

10 correspond à un *odds ratio* de 1,27 (95 % IC : 1,08–1,50) en ce qui concerne la toux et l'expectoration chronique, ce qui représente une augmentation de 27 % de la prévalence de la bronchite chronique ; en ce qui concerne la dyspnée, l'*odds ratio* est de 1,48 (95 % IC : 1,14–1,55), soit une augmentation de 50 % de la prévalence de ce symptôme par augmentation du taux moyen annuel de PM 10 de 10 µg/m³ [56]. Il semble donc bien exister une relation de causalité entre la concentration atmosphérique de certains polluants et symptomatologie respiratoire (dyspnée, bronchite chronique...). Néanmoins, la définition de la BPCO ne s'appuyant pas seulement sur des critères cliniques [1], il n'est pas possible d'associer pollution et BPCO uniquement sur ces études. On rappelle par ailleurs que bronchite chronique et BPCO sont actuellement considérées comme deux manifestations distinctes de l'exposition aux aérocontaminants, la première ne conduisant pas forcément à la seconde, qui de son côté peut évoluer en l'absence de bronchite chronique. De plus, la symptomatologie respiratoire n'est pas forcément proportionnelle à la gravité de la maladie sous-jacente [57]. Les travaux cités plus haut ont cependant été utiles car ils reflètent les effets cliniques respiratoires de la pollution ressentis par la population générale [58] ; ils ont aussi permis de valider l'utilisation de questionnaires dans la surveillance de la symptomatologie respiratoire au cours de l'exposition aux polluants sur le long terme [58].

D'autres travaux effectués plus récemment apportent des informations sur l'effet de la pollution à long terme dans la population adulte, avec analyse de la fonction respiratoire. En 1998, Abbey et al. [59] ont ainsi démontré une diminution du VEMS théorique de 7,2 % dans une cohorte de patients masculins non fumeurs exposés à des taux de PM 10 supérieurs à 100 µg/m³, plus de 54 jours par an (suivi de patients et de pollution atmosphérique sur 20 ans). Cette même étude a décrit une diminution du VEMS de 1,5 % de la valeur théorique (95 % IC : –2,19–0,1 ; *p* = 0,04) pour une augmentation de la concentration moyenne SO₄ de 1,6 µg/m³ dans le sous-groupe de sujets masculins, et de 6,3 % (IC 95 % : –10,8–1,8 % ; *p* = 0,02) pour une augmentation de la concentration d'ozone de 23 ppb chaque huit heures. On notera que dans cette cohorte nord américaine de 6338 patients (hommes et femmes) non fumeurs, les résultats étaient significatifs dans un sous-groupe un peu particulier puisqu'il s'agit de patients de sexe masculin, avec antécédents familiaux d'asthme, d'emphysème ou de bronchite chronique ; par ailleurs, ces patients étaient exposés à des taux annuels moyens de PM 10 très importants, puisqu'ils étaient supérieurs à 100 µg/m³ sur 35 jours par an en moyenne et que le taux de PM 10 moyen annuel était de 54,1 µg/m³ (en France en 2006, ce taux est inférieur à 30 µg/m³ [60]). Dans la cohorte suisse (SAPALDIA), Ackermann et al. [61] avaient décrit une diminution de la capacité vitale (FVC) de 3,4 % pour une différence du taux moyen annuel de PM 10 de 10 µg/m³ (résultats significatifs pour PM 10, SO₂ et NO₂). Ces données ont été confirmées par une équipe japonaise dans une cohorte de 5682 patientes non fumeuses sur une période d'évaluation de trois ans [62] ; de plus, dans cette étude japonaise, les sujets ayant les expositions aux plus hauts taux de pollution avaient une diminution annuelle de VEMS significativement plus grande que

les femmes moins exposées (diminution de VEMS de 0,02 L par an et 0,009 L par an respectivement, $p < 0,001$) : il existait donc un effet dose-réponse. Par ailleurs, les auteurs corrélaient une nouvelle fois l'augmentation de la symptomatologie respiratoire (toux, expectoration. . .) avec le taux moyen annuel de polluant (NO_2 et PM_{10}) ; on peut enfin noter que ce taux de pollution était corrélé à la distance du domicile par rapport aux axes routiers, ce qui a été aussi vérifié en Allemagne [63].

Plus récemment, un travail réalisé en Amérique latine (PLATINO) [2] a confirmé l'augmentation de prévalence de la BPCO dans cinq capitales bien connues pour leur haut niveau de pollution atmosphérique (Mexico, Montevideo. . .). Néanmoins, après ajustement des facteurs confondants, il ne semblait pas ressortir de cette étude de relation directe entre BPCO et taux de polluants, ce qui pose la question d'une susceptibilité pulmonaire aux polluants en fonction de l'altitude (l'altitude pourrait limiter le développement d'un trouble ventilatoire obstructif).

Il y a donc actuellement une concordance épidémiologique concernant l'association (dans la population adulte urbaine) entre pollution à long terme (PM_{10} , NO_2) et symptomatologie respiratoire (bronchite chronique, dyspnée. . .), d'une part, pollution à long terme (PM_{10} , NO_2) et diminution du VEMS et de la FVC, d'autre part.

- Le tabagisme n'est pas l'unique facteur de risque de BPCO.
- La pollution atmosphérique est considérée comme un facteur de risque mineur de BPCO.
- La nocivité des particules en suspension dépend de leur taille.
- Du point de vue épidémiologique, la recherche d'un risque associé à la pollution « in vivo » permet d'estimer le nombre de BPCO secondaires à l'exposition aux polluants.
- En période de pics de pollution, l'augmentation de la morbidité et de la mortalité dans les pathologies cardiorespiratoires est bien établie, ce qui n'est pas le cas pour l'exposition à la pollution extérieure à long terme.
- Il existe une concordance épidémiologique, dans la population adulte urbaine, entre pollution à long terme (PM_{10} , NO_2) et symptomatologie respiratoire (bronchite chronique, dyspnée. . .), et entre pollution à long terme (PM_{10} , NO_2) et diminution du VEMS et de la CVF.

3.4. Effets de l'exposition à la pollution atmosphérique dans l'enfance et sur l'état respiratoire à long terme

La croissance respiratoire s'effectue de la naissance à l'âge de 20–25 ans environ, puis il existe chez le sujet non-fumeur une décroissance physiologique du VEMS de 25 ml par an [14] ; or il est supposé que les patients ayant un déficit portant

sur le VEMS à l'âge de 25 ans ont plus de risque d'être atteint de BPCO à moyen et à long terme [64]. Il est donc logique d'étudier l'impact de la pollution à long terme sur le développement de la BPCO chez l'enfant ; une surveillance longitudinale de ces patients pourrait étayer d'une façon directe l'association entre exposition à la pollution dans l'enfance, diminution de la fonction respiratoire à l'âge adulte et le développement de BPCO.

En 1999, Frischer et al. [65] ont mis en évidence une diminution de la CVL et du VEMS en rapport avec des taux d'ozone (O_3) croissants ; cette étude longitudinale effectuée chez des enfants de huit ans suivis pendant trois ans a donc permis d'associer pollution à l'ozone et réduction de la CVF (–2 % par augmentation de 10 ppb par an du taux d'ozone) après ajustement en fonction des facteurs confondants (tabagisme passif, atopie. . .). Cette analyse a donc fait suspecter l'ozone comme principal responsable des effets respiratoires à long terme de la pollution et a été confirmée par d'autres études [66]. Cependant, d'autres polluants ont été incriminés par la suite. En 2002, Gauderman et al. [67] ont publié le suivi sur quatre ans d'une cohorte de 1678 enfants. Ils ont démontré l'impact négatif du NO_2 , des $\text{PM}_{2,5}$ et des vapeurs acides sur les EFR. À titre d'exemple, il existait une association statistiquement significative entre exposition aux vapeurs acides et déclin du VEMS (diminution de la croissance annuelle de 11 % dans la population la plus exposée, $p = 0,005$). Un autre apport de cette étude a été la mise en évidence d'une corrélation entre le temps passé à l'extérieur et le déficit ventilatoire. En effet, les enfants ayant été les plus exposés à la pollution atmosphérique (extérieure) avaient les taux de croissance respiratoires les moins élevés. Les résultats de cette étude ont été confirmés et complétés en 2004, avec une étude prospective de cohorte réalisée en Californie portant sur 1759 enfants suivis pendant huit ans (âgés de dix à 18 ans) [68] ; il y a été démontré une association statistiquement significative entre l'exposition à différents polluants (NO_2 , vapeurs acides, $\text{PM}_{2,5}$, particules élémentaires de carbone) et un défaut de croissance du VEMS ; dans cette étude, il existait 4,9 fois plus de patients âgés de 18 ans ayant un VEMS inférieur à 80 % de la théorique dans la population des patients les plus exposés aux $\text{PM}_{2,5}$ par rapport aux patients les moins exposés (7,9 % vs 1,6 %, $p = 0,002$). Des associations ont par ailleurs été retrouvées entre polluants et FVC ; étonnamment, aucune significativité n'a en revanche été notée entre les paramètres ventilatoires mesurés (CVF, VEMS) et les taux moyens d'ozone. On retiendra par ailleurs qu'une étude réalisée au Mexique [69] a trouvé un lien statistique entre des anomalies radiologiques (distension pulmonaire, lésions interstitielles compatibles avec une atteinte bronchiolaire ou péribronchiolaire) et l'exposition à la pollution chez les enfants vivant à Mexico. Ici encore, cette analyse décrit les effets indirects de l'exposition à la pollution chez l'enfant et, bien qu'il n'y ait pas eu de mesures des paramètres ventilatoires, un lien entre trouble ventilatoire obstructif et taux de polluant semble se dégager une nouvelle fois par l'intermédiaire des observations radiologiques.

Les suivis de cohorte dont il est question ci-dessus ayant été initiés récemment, il n'est pas possible d'avoir actuellement un aperçu de la fonction respiratoire ou de la clinique chez ces

sujets à l'âge de 30 ans ou plus. Il n'existe donc pas à notre connaissance de lien de causalité direct entre l'exposition à la pollution à long terme dans l'enfance et la BPCO à l'âge adulte. Néanmoins, les données sont actuellement concordantes et soulignent l'association entre exposition au long cours à différents polluants, symptômes respiratoires, et la diminution du VEMS et de la CVF chez l'enfant et l'adolescent.

- Chez l'enfant et l'adolescent, la pollution au NO₂, PM_{2,5} et ozone, altèrent les EFR sur le long terme.
- Il semble exister une relation entre déclin du VEMS, prévalence de la BPCO, symptômes respiratoires et taux inhalé de certains polluants atmosphériques.

3.5. Conclusions des données épidémiologiques

Au terme de ces différentes études épidémiologiques, on notera donc :

- une augmentation de la prévalence de la BPCO en milieu urbain ;
- une augmentation de la prévalence de la BPCO en rapport avec certains polluants extérieurs ;
- une augmentation des symptômes respiratoires en rapport avec une augmentation du taux de pollution mesuré ;
- une relation dose-réponse entre taux de polluant et non seulement déclin des paramètres ventilatoires mesurés, mais aussi prévalence de la maladie.

Il semble donc se dégager de ces résultats une certaine concordance et la possibilité de calculer un RR de développer une BPCO en fonction d'un polluant atmosphérique mesuré. Néanmoins, la notion de facteur de risque est complexe et nécessite, comme nous l'avons vu précédemment, d'autres paramètres (toxicologiques, génétiques...) afin de conforter la vraisemblance scientifique de ces données.

4. Pollution atmosphérique et BPCO : physiopathologie

Comme nous l'avons évoqué dans le chapitre II, les mécanismes physiopathologiques de la BPCO sont multiples, de découverte assez récente et certainement non totalement élucidés. Néanmoins, il est actuellement admis qu'il existe au cours de cette maladie une inflammation et un remodelage des bronches et du parenchyme pulmonaire. D'après l'état actuel des connaissances, certains de ces effets pourraient être expliqués par l'exposition à la pollution.

4.1. Pollution et BPCO : inflammation et stress oxydatif

La BPCO se caractérise par une inflammation chronique des voies aériennes, particulièrement au niveau des bronchioles. Il

n'existe malheureusement que peu de données physiologiques ou moléculaires ayant analysé les effets de la pollution au long cours sur les remaniements de l'arbre respiratoire humain.

Une des seules études comparatives anatomopathologiques a été réalisée conjointement au Mexique et au Canada [70] : cette série autopsique comportait 20 femmes non fumeuses originaires de Mexico (indices de pollution très élevés) comparées à une série de 20 non fumeuses originaires de Vancouver (indices de pollution très bas). Au microscope optique, les patientes originaires de Mexico présentaient une hypertrophie du muscle lisse ainsi que des lésions de fibrose au niveau des voies aériennes distales. De plus, une analyse au microscope électronique a permis de mettre en évidence la présence dans quatre cas (mexicains), des agrégats de particules fines intégrées dans la muqueuse bronchique. Les auteurs en ont conclu que l'exposition chronique à la pollution (notamment aux particules fines) pouvait provoquer une inflammation chronique par enclavement des PM dans la paroi bronchique. La présence de ces PM au-delà de l'épithélium bronchique pourrait aussi par elle-même expliquer le remodelage parenchymateux et vasculaire qui n'a pas été observé dans la série de patientes canadiennes. Il a aussi été noté que les modifications histologiques observées dans les autopsies mexicaines sont semblables aux effets du tabac et à l'exposition aux poussières sur le poumon ; cette étude anatomique constitue donc un début de réponse aux questions relatives aux effets de la pollution à long terme sur le parenchyme pulmonaire.

Il existe par ailleurs un certain degré d'inflammation systémique lors de l'exposition aux polluants atmosphériques. En effet, il a été mis en évidence des associations entre de nombreux marqueurs de l'inflammation et l'exposition à la pollution à court et long terme. Des études récentes ont démontré une relation entre l'exposition de cellules bronchiques humaines en culture à des particules fines et l'augmentation de leur production de G-CSF [71]. Il a été découvert par ailleurs, sur des cultures de cellules humaines, une augmentation de la production épithéliale d'interleukines 6, 8 et 1 β [72], et de l'expression cellulaire de facteur nucléaire κ B (NF- κ B) [73], de *tumor necrosis factor α* (TNF- α). Des preuves directes de la majoration du stress oxydatif en cas d'exposition aux polluants même à faibles doses ont même pu être établies in vivo chez des rongeurs et chez l'homme [74–76].

Il existe actuellement plusieurs modèles humains et animaux permettant d'affirmer que l'exposition à la pollution induit une inflammation locale et systémique (par des mécanismes sensiblement identiques à ceux mis en jeu lors de l'exposition au tabac...). Cette augmentation du stress oxydatif pourrait jouer un rôle central dans le développement de la BPCO [77].

- On note au cours de la BPCO une inflammation et un remodelage des bronches et du parenchyme pulmonaire.
- L'exposition chronique à la pollution provoquerait une inflammation chronique par

enclavement des PM dans la paroi bronchique, puis un remodelage parenchymateux et vasculaire.

- Il existe une majoration du stress oxydatif en cas d'exposition aux polluants, même à faibles doses, avec inflammation locale et systémique.

impliquée dans le développement de l'emphysème.

- Lors de l'exposition à la pollution, il existerait des facteurs génétiques responsables du développement d'une BPCO.

4.2. Pollution et BPCO : aspects génétiques

De nos jours, il existe de multiples données sur les importantes variations interindividuelles de réponse broncho-pulmonaire à des expositions aux polluants. Ces variations phénotypiques sont donc probablement liées en partie à des différences de génotype [78]. Mais à l'heure actuelle, le déficit sévère en $\alpha 1$ antitrypsine est la seule anomalie génétique connue et impliquée de façon certaine dans le développement de l'emphysème chez l'humain. La constitution de l'emphysème s'effectue dans ce cas progressivement, par diminution de l'inhibition de l'activité élastase des polynucléaires neutrophiles [79]. De nouvelles hypothèses ont émergé au début des années 2000, concernant les facteurs génétiques influençant le développement de la BPCO lors d'exposition à la pollution.

Il existerait, en premier lieu, une variabilité génétique de la tolérance et de la susceptibilité pulmonaire aux polluants. Cette hypothèse a été soulevée par une étude animale sur différentes fratries de souris exposées à de l'oxyde de zinc et de l'ozone ; il a été retrouvé après répétition des expositions, une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles dans le LBA de certaines souches de souris, alors que d'autres n'ont pas développé de tolérance à ces produits toxiques [80]. Ce phénomène de tolérance pourrait donc jouer un rôle non négligeable dans l'inflammation chronique locale (et peut être systémique) après inhalation répétée de molécules polluantes.

Par la suite, d'autres modèles animaux ont été étudiés afin de localiser les gènes codant la réponse inflammatoire et la destruction parenchymateuse suite aux expositions à l'ozone. Plusieurs locus ont été découverts (chromosome 17, 11, 4), pouvant participer à cette variabilité phénotypique ; des anomalies de la régulation inflammatoire et immunitaire ont alors été suspectées, et deux gènes localisés sur les chromosomes 11 et 17 ont été particulièrement étudiés chez la souris. Ceux-ci codaient pour le TNF- α [81] et le TLR4 (*toll like receptor 4* ou récepteur au LPS d'*E. Coli* [82]). Ces données ont permis de démontrer que la réponse immunitaire innée modulée par le TLR4 était impliquée dans la réponse à des oxydants atmosphériques. Ces études réalisées chez la souris pourraient conduire à l'identification de gènes chez cet animal et par la suite chez l'homme. Mais actuellement, les données génétiques concernant l'être humain sont encore rares, et seuls quelques polluants atmosphériques ont été analysés (ozone principalement).

- Le déficit sévère en $\alpha 1$ antitrypsine est la seule anomalie génétique connue actuellement

4.3. Pollution et BPCO : autres hypothèses physiopathologiques

Envisager que la pollution est un facteur de risque de BPCO s'appuierait donc sur des études épidémiologiques, physiopathologiques et génétiques. Il existe par ailleurs d'autres hypothèses pouvant expliquer l'augmentation de la prévalence de la maladie dans la population en rapport avec l'augmentation des polluants atmosphériques.

Des études récentes ont mis en évidence une association significative entre pics de pollution et décompensations respiratoires des patients atteints de BPCO. Il a par ailleurs été montré que lors des épisodes de pics de pollution (notamment à l'ozone), il existait un certain degré d'inflammation et de stress oxydatif. On pourrait donc penser que des expositions répétées à des pics de pollution pourraient être aussi délétères sur le parenchyme pulmonaire qu'une inhalation chronique de polluants à faible dose. La notion de dose cumulée dans cette pathologie est d'ailleurs récente et controversée puisqu'elle n'a pas été retrouvée dans l'étude SAPALDIA [56] alors qu'elle a été mise en évidence dans d'autres travaux [83,84].

Néanmoins, il semble d'après ces analyses que les exacerbations accéléreraient le déclin de décroissance du VEMS en particulier chez les fumeurs [85]. On pourrait donc supposer que tout processus polluant provoquant des exacerbations de BPCO va conduire à une dégradation de la fonction ventilatoire sur le moyen voire le long terme.

Une autre hypothèse a été soulevée en 2006 par l'étude PLATINO réalisée en Amérique latine [2]. Il y a été décrit une augmentation de la prévalence de la BPCO (jusqu'à 19,7 %) dans cinq capitales probablement en rapport avec la pollution ; cependant, un questionnaire concernant le rôle de l'altitude dans la genèse de la maladie a été soulevé et des études complémentaires sont souhaitables afin de vérifier ces données, puisque les villes les plus hautes (Mexico) semblaient moins susceptibles de développer la maladie que les villes les plus basses (Montevideo), à taux de pollution comparables.

Il existe donc des mécanismes physiopathologiques non complètement élucidés, qui tendent à expliquer la constitution de la BPCO au cours de l'exposition à la pollution atmosphérique. Les polluants sont aussi susceptibles d'interagir avec d'autres facteurs de risque comme la fumée de tabac ou des virus [86].

5. Discussion

Nous avons répertorié dans les chapitres précédents de nombreux arguments permettant de conclure que la pollution

atmosphérique peut constituer un facteur de risque de BPCO. Néanmoins, ces arguments ont été contestés scientifiquement et politiquement jusqu'à une période proche. En effet, certains points ne font pas encore l'objet de consensus et de nombreuses questions restent non résolues.

5.1. Résultats encore discutés

Les résultats encore discutés sont :

- en premier lieu, il est nécessaire de rappeler que l'étude des effets de la pollution sur l'humain est en fait récente puisqu'elle n'a débuté réellement que depuis 40 à 50 ans. Les études de cohortes ont été suivies à partir des années 1980 sur des périodes de trois à 20 ans avec des résultats parfois différés de plusieurs années. De plus, la définition de la BPCO a elle aussi évolué depuis 1980, ce qui rend parfois difficilement comparables les études de prévalence. Toutes ces limites des analyses ont contribué à rendre sceptiques certains experts sur la signification des résultats obtenus [87] ;
- on notera que la plupart des travaux réalisés récemment ont mis en évidence des associations significatives entre pollution et effets délétères sur le système respiratoire grâce à une notion de causalité édiflée a priori. Or le concept de causalité est complexe, s'articulant en plusieurs étapes [88] et la relation de causalité entre pollution et survenue de BPCO ne peut être considérée comme rigoureusement établie de façon scientifique [38] ; il importe donc maintenant de démontrer la réalité de cette hypothèse de causalité afin de justifier les résultats de calculs utilisant la notion de dose-réponse ; c'est en effet le nombre de cas attribuables à la pollution (estimé par ce concept de dose-réponse et donc de RR) qui est un des outils les plus employés par les autorités sanitaires afin d'optimiser la prise en charge médicale des populations [89]. Malheureusement, cette démonstration de causalité est actuellement irréalisable pour des raisons principalement méthodologiques (nécessité d'études de longue durée, difficultés de réalisation d'études interventionnistes...) ;
- il n'y a pas à ce jour de seuil d'exposition aux polluants à partir duquel les différentes pathologies respiratoires surviennent, car il existe des différences de susceptibilité parmi les individus d'une même population [39]. Il n'y a pas non plus actuellement de sous-groupe à risque de développer une BPCO individualisée de façon claire (en dehors, bien sûr, des sujets par ailleurs exposés au tabac) [34] ; cette absence de population à risque ou de seuil clairement identifié a limité la portée des études épidémiologiques en les rendant difficilement interprétables cliniquement. Des travaux complémentaires sont donc nécessaires pour déterminer les sous-groupes à risque et les seuils raisonnables de pollution tolérés ;
- en outre, du fait de l'absence de spécificité évidente de l'effet des différents polluants sur l'état respiratoire à long terme, l'analyse clinique des travaux s'est trouvée en difficulté par des résultats non concordants (par exemple : implication de l'ozone ou non dans la BPCO selon les études...) ; il faut cependant garder à l'esprit que la pollution est composée

d'un ensemble de gaz et de particules, non séparables en pratique quotidienne. Le principe de spécificité est donc difficile à démontrer car les différents travaux cités n'ont pas nécessairement utilisé les mêmes mesures de polluants ou ont été effectués dans des conditions expérimentales parfois variables. Une harmonisation des mesures de pollution atmosphérique comme celle effective dans les pays développés depuis quelques années pourrait ainsi permettre de cibler les molécules suspectes et préciser leurs effets. Quoiqu'il en soit, on notera que les effets de la pollution sont probablement d'origine multifactorielle comme dans toute exposition environnementale (ozone + PM + SO₂...) [90] ;

- de plus, il n'existe pas à notre connaissance d'études ayant analysé l'impact d'une diminution de la pollution sur le développement à long terme de la BPCO. En effet, on note que les travaux les plus anciens ont été effectués depuis une vingtaine d'années sur des périodes de trois à dix ans. Les résultats ont ensuite été analysés et certains ont été réinterprétés des années plus tard. Une diminution de la pollution atmosphérique sur une population donnée ne pourra prétendre à des résultats qu'au bout de très nombreuses années de recueil de données. Or les programmes de limitation de pollution atmosphérique sont finalement très récents et ne portent pas sur la morbidité respiratoire dans la plupart des cas. Il n'y a à notre connaissance que peu d'études interventionnelles disponibles : une d'entre elles a été réalisée à Hong-Kong et a recensé une diminution du taux de mortalité globale suite à une diminution du taux de sulfates dans le fuel domestique. Le gain en termes d'espérance de vie au bout de cinq ans a été estimé à 20 jours chez les femmes et 41 jours chez les hommes. Dans ce travail, il était noté une diminution de la mortalité globale, respiratoire et cardiovasculaire. Les auteurs ont donc démontré l'effet bénéfique de la diminution d'un polluant sur la mortalité à long terme [90]. Un autre travail réalisé à Dublin [91] a retrouvé une diminution de la mortalité globale de 5,7 % (95 % IC ; 4–7, $p < 0,0001$) dans les 72 mois qui ont suivi l'interdiction de vente de charbon domestique, ce qui correspond à 116 décès de cause respiratoire et 243 décès de cause cardiovasculaire évités par an ; cette interdiction de vente de charbon domestique a permis une diminution du taux de SO₂ atmosphérique de 11,3 µg/m³, mais il semble exister dans cette étude de nombreux facteurs confondants (augmentation du tabagisme ? Rôle de la pollution intérieure ?...). Des résultats similaires ont été retrouvés par un suivi de cohorte aux États-Unis : le RR de mortalité globale était de 1,16 (95 %IC ; 1,07–1,26) pour chaque augmentation de PM 2,5 de 10 µg/m³ et de 0,73 (IC 95 % ; 0,57–0,95) pour chaque diminution de 10 µg/m³ [92]. Pour le moment, seuls quelques éléments sont disponibles chez l'enfant, compatibles avec les effets escomptés sur la fonction respiratoire d'une diminution des taux atmosphériques annuels [93,94]. Des projections sont aussi disponibles via l'étude APHEIS, qui selon le modèle utilisé, constate que sur une population européenne de 32 millions d'habitants, une réduction du taux moyen de PM 10 de 5 µg/m³ sur le long terme permettrait de prévenir 3300 à 7700 décès prématurés

[95]. La preuve expérimentale de la causalité de la pollution dans la genèse et l'entretien de la BPCO ne pourra donc pas être apportée avant un laps de temps non négligeable ;

- par ailleurs, parmi tous les facteurs confondants pressentis, la pollution domestique reste un élément de taille dans la difficulté d'exploitation des données. En effet, pollution domestique (intérieure) et atmosphérique (extérieure) n'obéissent pas aux mêmes polluants et aux mêmes interventions mais peuvent avoir les mêmes effets ; ainsi, plusieurs auteurs rapportent la survenue de BPCO dans le cadre d'expositions prolongées aux combustibles fossiles (fuel, charbons...) utilisés lors de chauffage ou de cuisine dans des pièces peu ventilées [96–98]. Ce facteur a été relevé et pris en compte dans la plupart des études citées précédemment (ainsi que le tabagisme passif, l'exposition aux polluants professionnels...). Il est à noter que les citadins vivent en moyenne 70 à 80 % à l'intérieur des locaux, mais que la pollution atmosphérique pénètre dans les habitations à plus de 40 % [99,100]. Les difficultés d'interprétation des résultats des études de cohortes sur la pollution extérieure sont donc limitées grâce aux ajustements statistiques et à la réalité clinique. Il n'est pas exclu que d'autres biais, d'autres facteurs confondants viennent s'ajouter aux précédents, en fonction des différentes avancées scientifiques à venir.

Malgré toutes ces remarques, on notera qu'il existe une certaine cohérence entre les résultats des différentes études citées précédemment, indépendamment de la méthodologie ou de la population analysée [54–56]. Cela conforte l'impression générale d'une certaine nuisance de la pollution et particulièrement dans le développement des troubles ventilatoires obstructifs. De plus, une vraisemblance biologique semble se constituer au fil des publications scientifiques [28,34,89]. Les multiples mécanismes pathogéniques du développement et de l'aggravation de la BPCO sont en cours d'analyse et les expériences réalisées chez l'homme et chez l'animal ont permis de mettre en évidence des analogies physiopathologiques entre exposition aux polluants et exposition au tabac [72,75] ; l'inflammation chronique, l'augmentation du stress oxydatif, le remodelage vasculaire et parenchymateux suite à l'exposition aux polluants extérieurs sont maintenant observés par de nombreuses équipes, ce qui permet d'avancer de nouvelles hypothèses pathogéniques ou de conforter les précédentes [34,77]. Des faisceaux d'arguments se sont donc constitués, ce qui a permis d'intégrer l'exposition aux polluants extérieurs comme facteur de risque de BPCO dans la liste du rapport GOLD et il paraît finalement peu probable qu'en 2007, les résultats des études à court, moyen ou long terme mettant en cause la pollution dans la BPCO soient le fait du hasard ou d'un biais commun [101].

- Il n'existe pas de lien de causalité directe entre pollution et BPCO.
- Il n'existe pas de seuil d'exposition aux polluants à partir duquel les différentes pathologies respiratoires surviennent.

- Les effets de la pollution sont probablement d'origine multifactorielle, comme dans toute exposition environnementale (ozone + PM + SO₂...).
- On connaît encore mal les effets d'une diminution de la pollution atmosphérique sur la fonction respiratoire.
- Un consensus s'établit progressivement sur les nuisances de la pollution atmosphérique, particulièrement dans le développement des troubles ventilatoires obstructifs.

5.2. Conséquences épidémiologiques et cliniques...

Tout d'abord, il est nécessaire de comprendre l'apport des études de prévalence de la maladie sur une population ; en effet, si l'impact individuel s'approche de zéro lorsqu'une étude conclut à une diminution de CVF de 3,14 % par augmentation annuelle du taux de PM de 10 µg/m³ (SAPALDIA), cet impact est tout à fait significatif en termes de santé des populations. Künzli et al. ont proposé en 2000 [102] un modèle de projection statistique comparant deux populations (population A exposée à un taux moyen de PM 10 de 20 µg/m³ et population B exposée à un taux moyen de PM 10 de 30 µg/m³). Il a été calculé que cette faible variation d'exposition annuelle aux PM 10 dans ces deux populations conduisait à une augmentation relative de 47 % (95 % IC : 16–91 %) de la prévalence de sujets ayant une CVF inférieure à 70 % dans le groupe B par rapport à la population A (de 5 à 8 %). En d'autres termes, il est attendu dans ce modèle une prévalence de 76 000–87 000 par million d'habitant dans B, contre 52 000–59 000 par million d'habitants dans A. Il faut donc garder à l'esprit que ce type d'étude épidémiologique ne doit pas être interprété qu'en termes d'effet individuel, mais d'effet sur une population ; des risques relatifs faibles mais significatifs ont donc des implications cliniques non négligeables et devraient conduire à des prises de position politique afin d'en limiter les effets néfastes sur un grand nombre d'individus.

Un autre exemple de l'impact de ces faibles RR nous est donné par le programme APHEIS [31], qui a été conduit dans 23 villes européennes ; celui-ci a démontré que des interventions même modestes pouvaient se révéler en pratique utiles à la population. Il y a été calculé qu'environ 17 000 décès pourraient être évités dans une population de 32 millions d'habitants si le seuil annuel de 15 µg/m³ de PM 2,5 fixé par la commission européenne était respecté. Il est difficile d'étendre ces données sur des chiffres de morbidité, mais de nouvelles études seront peut-être réalisées par la suite.

Les gouvernements des pays industrialisés sont en train de prendre conscience de l'importance des phénomènes atmosphériques dans les pathologies respiratoires (asthme, BPCO et pathologies cardiorespiratoires) et des programmes de surveillance de qualité de l'air sont appliqués. Actuellement, des mesures préventives avec instauration de seuils ont été adoptées afin de limiter les effets de la pollution sur la mortalité, les

Encadré 2. Questions encore non résolues sur les effets respiratoires de la pollution.

Effets à long terme des polluants sur la qualité de vie des populations
 Effets à long terme de la pollution dans les milieux ruraux
 Effets à long terme des polluants sur les sous-groupes de population (notamment les enfants et les personnes âgées)
 Facteurs individuels de susceptibilité aux polluants (génétiques ? Socioéconomiques ? Multiples ?...)
 Seuils de tolérance ?
 Effets physiopathologiques de chaque polluant sur le système respiratoire
 Effets physiologiques et toxicologiques de l'interaction des polluants entre eux, avec le tabac, les agents infectieux (synergie ?)

hospitalisations, les consultations aux urgences sur les populations les plus fragiles. Il va donc probablement falloir à moyen terme prendre en compte la survenue et la progression de la BPCO et éventuellement réadapter ces seuils autorisés en fonction de la pathologie étudiée. Des programmes de réduction des taux de polluants comme ceux proposés par Kuntzli en 2002 [38] pourraient permettre d'avoir une stratégie globale de réduction de la pollution (du produit polluant à l'utilisateur de ce produit).

- Des risques relatifs faibles peuvent avoir des implications cliniques majeures sur une population.
- Des interventions préventives même modestes pouvaient se révéler utiles pour la population.

5.3. Questions non résolues

Malgré le développement considérable des études épidémiologiques et expérimentales concernant la pollution, de multiples questions sont encore sans réponse en 2008, notamment en ce qui concerne les effets à long terme sur les différentes sous-populations (Encadré 2).

D'autres travaux sont donc nécessaires afin d'optimiser la connaissance des effets de la pollution atmosphérique sur le système respiratoire à court et surtout long terme.

6. Conclusion

La BPCO est une pathologie aux coûts humain et économique indiscutables. Le facteur de risque principal est le tabac mais il existe dans nos sociétés industrialisées d'autres éléments responsables de cette pathologie respiratoire qui ne se limitent pas aux expositions professionnelles. Les différentes études épidémiologiques et les sociétés savantes convergent actuellement vers un rôle non négligeable de la pollution dans le développement et l'aggravation de la BPCO. Elles ont été relayées par des études toxicologiques et génétiques étayant un lien de causalité entre exposition aux polluants extérieurs et BPCO. Bien que ce lien de causalité soit encore en partie

discutable, la communauté scientifique est en train d'adopter dans son ensemble une position assez claire dans ces résultats et leurs conséquences. En effet, compte tenu du nombre de cas attribuables de BPCO en rapport avec la pollution extérieure, les coûts directs et indirects de cette pollution pourraient devenir à moyen terme si importants que des actions politiques seraient nécessaires afin de protéger les populations exposées. Cependant, de nombreuses questions restent encore sans réponses, et le suivi des différentes cohortes ainsi que la multiplication des travaux fondamentaux sont encore indispensables afin d'estimer avec précision les effets de la pollution sur le système respiratoire à long et à très long terme...

Points essentiels :

- La prévalence de la BPCO est en augmentation constante. Elle est évaluée à 5–10 % dans la population adulte des pays industrialisés et augmente avec l'âge.
- La BPCO est un des motifs d'hospitalisation les plus fréquents en France.
- Il est difficile d'évaluer l'effet de la pollution atmosphérique sur l'incidence de la BPCO.
- Il existe une corrélation entre pollution à long terme et BPCO et entre pollution et symptômes respiratoires.
- Les effets à long et à très long terme de la pollution sur le système respiratoire restent à définir plus précisément.

Conflit d'intérêt

Les auteurs ont déclaré n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Références

- [1] Société de pneumologie de langue française. Recommandations pour la prise en charge de la bronchopneumopathie chronique obstructive. *Rev Mal Respir* 2003;20:294–329.
- [2] Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñio A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875–81.
- [3] Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118:981–9.
- [4] Thom TJ. International comparisons in COPD mortality. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S27–34.
- [5] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
- [6] Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA* 2005;294:1255–9.
- [7] Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–504.

- [8] Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397–412.
- [9] Chen ZM, Xu Z, Collins R, Li WX, Peto R. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China. A 16-year prospective study. *JAMA* 1997;278:1500–4.
- [10] Biron E, Carré P, Chanez P, Crestani B, Cretin C, Dautzenberg B, et al. A operational plan on behalf of chronic obstructive bronchopneumopathy. 2005–2010. Knowledge, prevention and improved management of COBP. *Rev Mal Respir* 2006;23 [8S9–8S55].
- [11] Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1304–9.
- [12] Finlay GA, O'Driscoll LR, Russell KJ, D'Arcy EM, Masterson JB, FitzGerald MX, et al. Matrix metalloproteinase expression and production by alveolar macrophages in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:240–7.
- [13] Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000;106:1311–9.
- [14] Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645–8.
- [15] Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997;52:820–7.
- [16] Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364–72.
- [17] Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health* 2005;4:7.
- [18] Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225–36.
- [19] Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2004;59:126–9.
- [20] Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1436–9.
- [21] Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738–46.
- [22] Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104–6.
- [23] Chapman RS, He X, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1050.
- [24] Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:851–8.
- [25] Abelsohn A, Stieb D, Sanborn MD, Weir E. Identifying and managing environmental health effects: 2. Outdoor air pollution. *CMAJ* 2002;166:1161–7.
- [26] World Health Organization. Regional Office for Europe: acute effects of smog episodes. Report on a WHO meeting; 1990. Copenhagen: The organization; 1992. Report No. 43.
- [27] Campbell ME, Benson MA, Muir MA. Urban air quality and human health: a Toronto Perspective. *Can J Public Health* 1995;86:351–7.
- [28] ATS statement. What constitutes an adverse effect of air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:665–73.
- [29] WHO. Air quality guidelines global update 2005; report on a working group meeting, Bonn, Germany, October 18–20; 2005; World Health Organization. Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark; 2005.
- [30] Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S, Le Moual N, Cantagrel A, Annesi-Maesano I, et al. Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey. *Occup Environ Med* 2005;62:453–60.
- [31] Boldo E, Medina S, Le Tertre A, Hurley F, Mücke HG, Ballester F, et al. Apheis Group. Apheis: Health impact assessment of long-term exposure to PM (2.5) in 23 European cities. *Eur J Epidemiol* 2006;21:449–58. Epub 2006 Jul 7.
- [32] Tager IB. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:387–9.
- [33] Brunekreef B, Forsberg B. Epidemiological evidence of effects of coarse airborne particles on health. *Eur Respir J* 2005;26:309–18.
- [34] Pope III CA, Dockery DW. Health effects of fine particulate air pollution: Lines that connect. *J Air Waste Manage Assoc* 2006;56:709–42.
- [35] Clairborn CS, Finn D, Larson TV, Koenig JQ. Windblown dust contributes to high PM2.5 concentrations. *J Air Waste Manage Assoc* 2000;50:1440–5.
- [36] Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005;113:823–39.
- [37] Kumala M. How particles nucleate and grow. *Science* 2003;302:1000–1.
- [38] Kuntzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002;20:198–202.
- [39] Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Eur Respir J* 2001;17:1024–33.
- [40] Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982–94.
- [41] Szklo M, Nieto FJ. Beyond the basics. Gaithersburg: An Aspen publication. *Epidemiology* 2000;54:367–74.
- [42] Thurston JD, Ito K, Lippmann M, Hayes C. Reexamination of London, England, mortality in relation to exposure to acidic aerosols during 1963–1972 winters. *Environ Health Perspect* 1989;79:73–82. Feb.
- [43] Samet JM, Dominici F, Currier PD, Coursac I, Zeger SC. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities. *N Engl J Med* 2000;343:1742–9.
- [44] Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064–71.
- [45] Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:648–55.
- [46] Lagorio S, Forastiere F, Pistelli R, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, et al. Air pollution and lung function among susceptible adult subjects: a panel study. *Environ Health* 2006;5:11.
- [47] Pope III CA, Kanner RE. Acute effects of PM10 pollution on pulmonary function of smokers with mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1333–40.
- [48] Pope CA. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: Biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000;108:713–23.
- [49] Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993;32:1753–9.
- [50] Pope 3rd CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, et al. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:669–74.
- [51] Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, et al. Long term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in non-smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:372–82.
- [52] Hunt LW, Silverstein MD, Reed ChE, et al. Accuracy of the death certificate in a population based study. *JAMA* 1993;269:1947–52.
- [53] Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775–89.
- [54] Euler G, Abbey DE, Magie AR, Hodgkin J. Chronic obstructive pulmonary disease symptom effects of long term cumulative exposure to ambient levels of total suspended particulates and sulfur dioxide in California Seventh-day Adventist residents. *Arch Environ Health* 1987;42:213–22.
- [55] Schwartz J. Particulate air pollution and chronic respiratory disease. *Environ Res* 1993;62:7–13.
- [56] Zemp E, Elasser S, Schindler C, SAPALDIA team. Long term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1257–66.

- [57] Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:329–32.
- [58] Oglesby L, Kuntzli N, Monn C, et al. Validity of annoyance scores for estimation of long term air pollution exposure in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000;152:75–83.
- [59] Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell W, Lebowitz MD, Enright PL. Long term particulate and other air pollutants and lung function in non smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289–98.
- [60] Bilan de la qualité de l'air en France dans les grandes villes françaises en 2006. <http://www.ecologie.gouv.fr/-Surveillance-de-la-qualite-de-l-html>. Disponible en 08/07.
- [61] Ackermann L, Leuenberger P, Schwartz C, Schindler C, Monn C, Bologini G, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on air pollution and lung diseases in adults (SAPALDIA) team. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:122–9.
- [62] Sekine K, Shima M, Nitta Y, Adachi M. Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. *Occup Environ Med* 2004;61:350–7.
- [63] Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, Gehring U, Heinrich J, Wichmann HE, et al. Long term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005;6:152–62.
- [64] Kerstjens H, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures and fallacies. *Thorax* 1997;52:820–7.
- [65] Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horak F, Veiter A, et al. Lung function growth and ambient ozone: a three-year population study in school children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:387–9.
- [66] Ihorst G, Frischer T, Horak F, Schumacher M, Kopp M, Forster J, et al. Long- and medium-term ozone effects on lung growth including a broad spectrum of exposure. *Eur Respir J* 2004;23:292–9.
- [67] Gauderman WJ, Gilliland GF, Vora H, Avol E, Stram D, McConnell R, et al. Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:76–84.
- [68] Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med* 2004;351:1057–67.
- [69] Calderón-Garcidueñas L, Mora-Tiscareño A, Fordham LA, Chung CJ, Valencia-Salazar G, Flores-Gómez S, et al. Lung radiology and pulmonary function of children chronically exposed to air pollution. *Environ Health Perspect* 2006;114:1432–7.
- [70] Chung A, Brauer M, del Carmen Avila-Casado M, Fortoul TI, Wright JL. Chronic exposure to high levels of particulate air pollution and small airway remodeling. *Environ Health Perspect* 2003;111:714–8.
- [71] Reibman J, Hsu Y, Chen LC, Kumar A, Su WC, Choy W, et al. Size fractions of ambient particulate matter induce granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human bronchial epithelial cells by mitogen-activated protein kinase pathways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:455–62.
- [72] MacNee W, Donaldson K. Mechanism of lung injury caused by PM10 and ultrafine particles with special reference to COPD. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:47s–51s.
- [73] Takizawa H, Abe S, Okazaki H, Kohyama T, Sugawara I, Saito Y, et al. Diesel exhaust particles upregulate eotaxin gene expression in human bronchial epithelial cells via nuclear factor-kappa B-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L1055–62. Epub 2003 Feb 7.
- [74] Li YJ, Kawada T, Matsumoto A, Azuma A, Kudoh S, Takizawa H, et al. Airway inflammatory responses to oxidative stress induced by low-dose diesel exhaust particle exposure differ between mouse strains. *Exp Lung Res* 2007;33:227–44.
- [75] Chuang KJ, Chan CC, Su TC, Lee CT, Tang CS. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Aug 15;176(4):370–6. Epub 2007 Apr 26.
- [76] Kai-Jen C, Chang-Chuan C, Ta-Chen S, Chung-Te L, Chin-Sheng T. The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:370–3.
- [77] MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:50–60.
- [78] Kleeberger SR. Genetic aspects of susceptibility to air pollution. *Eur Respir J Suppl* 2003;40:52s–6s.
- [79] Walter R, Gottlieb DJ, O'Connor GT. Environmental and genetic risk factors and gene-environment interactions in the pathogenesis of chronic obstructive lung disease. *Environ Health Perspect* 2000;108:733–42.
- [80] Wesselkamper SC, Chen LC, Kleeberger SR, Gordon T. Genetic variability in the development of pulmonary tolerance to inhaled pollutants in inbred mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L1200–9.
- [81] Cho HY, Zhang LY, Kleeberger SR. Ozone-induced lung inflammation and hyperreactivity are mediated via tumor necrosis factor-alpha receptors. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;280:L537–46.
- [82] Kleeberger SR, Reddy S, Zhang LY, Jedlicka AE. Genetic susceptibility to ozone-induced lung hyperpermeability: role of toll-like receptor 4. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22:620–7.
- [83] Kinney PL, Lippmann M. Respiratory effects of seasonal exposures to ozone particles. *Arch Environ Health* 2000;55:210–6.
- [84] Peters JM, Avol E, Gauderman WJ, et al. A study of twelve Southern Californian communities with differing levels of air pollution: Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:768–75.
- [85] Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847–52.
- [86] Gilmour PS, Rahman I, Hayashi S, Hogg JC, Donaldson K, MacNee W. Adenoviral E1A primes alveolar epithelial cells to PM(10)-induced transcription of interleukin-8. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281:L598–606.
- [87] Joel D. Kaufman air pollution and mortality: Are we closer to understanding the how? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:325–6.
- [88] Evaluation and Use of Epidemiological Evidence for Environmental Health Risk Assessment: WHO Guideline Document. WHO Working Group* WHO European Centre for Environment and Health, Bilthoven Division, A. van Leeuwenhoeklaan 9, Bilthoven, The Netherlands *Environ Health Perspect* 108:997–1002 (2000).
- [89] Filleul L, Medina S, Cassadou S. Urban particulate air pollution: from epidemiology to health impact in public health. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51:527–42.
- [90] Hedley AJ, Wong CM, Thach TQ, Ma S, Lam TH, Anderson HR. Cardiorespiratory and all-cause mortality after restrictions on sulphur content of fuel in Hong Kong: an intervention study. *Lancet* 2002;360:1646–52.
- [91] Clancy L, Goodman P, Sinclair H, Dockery DW. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet* 2002;360:1210–4.
- [92] Laden F, Schwartz J, Speizer FE, 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;173:667–72 [Epub 2006 Jan 19].
- [93] Frye C, Hoelscher B, Cyrus J, Wjst M, Wichmann HE, Heinrich J. Association of lung function with declining ambient air pollution. *Environ Health Perspect* 2003;111:383–7.
- [94] Heinrich J, Hoelscher B, Wichmann HE. Decline of ambient air pollution and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1930–6.
- [95] Medina S, Plasencia A, Ballester F, Mücke HG, Schwartz J. Apheis group. Apheis: public health impact of PM10 in 19 European cities. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:831–6.
- [96] Peabody JW, Riddell TJ, Smith KR, Liu Y, Zhao Y, Gong J, et al. Indoor air pollution in rural China: cooking fuels, stoves, and health status. *Arch Environ Occup Health* 2005;60:86–95.
- [97] Zhang JJ, Smith KR. Household air pollution from coal and biomass fuels in China: measurements, health impacts, and interventions. *Environ Health Perspect* 2007;115:848–55 [Epub 2007 Feb 27].

- [98] Chapman RS, He X, Blair AE, Lan Q. Improvement in household stoves and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1050 [Epub 2005 Oct 18].
- [99] Polidori A, Arhami M, Sioutas C, Delfino RJ, Allen R. Indoor/Outdoor relationships, trends, and carbonaceous content of fine particulate matter in retirement homes of the Los Angeles Basin. *J Air Waste Manag Assoc* 2007;57:366–79.
- [100] Sarnat SE, Coull BA, Ruiz PA, Koutrakis P, Suh HH. The influences of ambient particle composition and size on particle infiltration in Los Angeles, CA, residences. *J Air Waste Manag Assoc* 2006; 56:186–96.
- [101] Dab W, Ségala C, Dor F, Festy B, Lameloise P, Le Moullec Y, et al. Air pollution and health: correlation or causality? The case of the relationship between exposure to particles and cardiopulmonary mortality. *J Air Waste Manag Assoc* 2001;51:220–35.
- [102] Künzli N, Ackermann-Liebrich U, Brändli O, Tschopp JM, Schindler C, Leuenberger P. Clinically “small” effects of air pollution on FVC have a large public health impact. Swiss Study on Air Pollution and Lung Disease in Adults (SAPALDIA) - team. *Eur Respir J* 2000;15:131–6.