



# Environnement et santé

## Une relation difficile à étudier

**Les études qui mettent en évidence les corrélations entre pollution et état de santé se multiplient. Cependant, ces relations ne sont pas simples à observer en raison de l'existence de nombreux facteurs de confusion et de la difficulté d'obtenir des mesures fiables et d'étudier des populations de taille suffisante.**

**R**écemment paraissait dans l'hebdomadaire prestigieux *Science* (14 juillet 1995) un article intitulé : *Epidemiology faces its limits*. Dans cet article, au titre provocateur, sont évoquées les difficultés de l'épidémiologie environnementale aujourd'hui : identifier des causes (encore appelées facteurs de risque dans la mesure où elles peuvent contribuer à l'apparition d'une maladie sans l'expliquer totalement) augmentant faiblement le risque d'apparition d'une maladie, avec des outils (les méthodes épidémiologiques) éminemment imparfaits.

Après des découvertes exemplaires et universellement admises telles que le rôle du tabac, de l'alcool, de l'infection par l'hépatite B, accroissant jusqu'à 10 ou 50 fois la fréquence des cancers associés (poumon, œsophage, foie) l'épidémiologie est maintenant confrontée à l'étude d'expositions environnementales diffuses (par exemple : pollution de l'air) contribuant à une faible mais réelle augmentation du risque de certaines maladies. Malgré le faible accroissement de risque attendu (par exemple : une augmentation de 5 % de la mortalité totale pour un accroissement de 100 µg/m<sup>3</sup>/jour des PM10), celui-ci peut concerner potentiellement une fraction très importante de la population et donc avoir un impact essentiel sur la santé publique. Il y a de

fortes raisons de penser que l'environnement (incluant l'alimentation et les habitudes de vie) joue un rôle important pour expliquer l'augmentation de nombreuses maladies qui nous affectent aujourd'hui.

L'épidémiologie est une science d'observation, et il est très rare que les études épidémiologiques puissent respecter les critères de comparabilité de deux populations tels que ceux rencontrés dans les essais randomisés. En conséquence, ces études sont par nature potentiellement affectées par des « biais » modifiant les résultats et c'est le savoir-faire de l'épidémiologiste qui permettra de planifier des études crédibles et d'interpréter les résultats en fonction des faiblesses de l'étude. C'est aussi pourquoi on sera plus convaincu de la réalité d'une association entre un facteur de risque et une maladie si celle-ci est retrouvée avec la même force dans des populations différentes, par des études utilisant des protocoles différents.

Pour illustrer les difficultés rencontrées, nous passerons en revue différents types de biais (erreurs dans la mesure des expositions aux facteurs de risque, dans la mesure de l'état pathologique étudié) pouvant affecter les études en épidémiologie environnementale, et leurs conséquences sur les résultats obtenus. Nous expliquerons

également comment agissent les tiers-facteurs (facteurs de confusion) modifiant la relation étudiée, et comment en tenir compte.

## Les erreurs de mesures

Classiquement, en épidémiologie, on distingue l'approche « cas-témoins » et l'approche « cohorte ». Dans les études cas-témoins, on sélectionne un groupe de sujets atteints de la maladie étudiée et on le compare à un groupe de sujets non atteints, sur leurs habitudes de vie, leur alimentation, leur passé professionnel ou leur exposition passée à certains facteurs environnementaux. Dans l'approche cohorte, on choisit deux groupes de population exposés à différents niveaux de polluants environnementaux par exemple, et on compare les pourcentages de sujets développant la maladie. Dans les deux approches il s'agit donc de comparer deux proportions : soit les proportions d'exposés chez les cas et les témoins, soit les proportions de malades dans les groupes exposés et non exposés. L'excès de risque de maladie associé à l'exposition étudiée est le plus souvent exprimé par la mesure du risque relatif (RR), défini comme le rapport des proportions de malades chez les exposés et les non-exposés dans les études de cohorte, ou fonction des proportions d'exposés chez les cas et les témoins dans les études cas-témoins. Dans toutes les situations, les erreurs dans les estimations des proportions d'exposés ou de malades affectent la valeur du risque relatif, souvent la diminuant jusqu'à rendre l'association non décelable, et peuvent conduire à des conclusions erronées sur l'existence d'un lien entre un facteur d'environnement et un effet pathologique.

## La mesure de l'exposition

Mesurer avec précision l'exposition d'un sujet à des polluants de l'environnement (exposition au plomb ou aux produits dérivés de la chloration de l'eau par exemple) est une des plus grosses difficultés de l'épidémiologie environnementale. Il s'agit d'abord de définir ce qui est pertinent, ce qui sera en fait biologiquement « efficace » (dose), et le mesurer. La mesure biologique directe n'est pas toujours possible, soit qu'il n'existe pas de marqueur biologique connu pour ce polluant, soit que la technique soit trop

## Précision de la mesure de l'exposition

Dans l'étude du lien entre exposition aux dérivés résultant de la chloration de l'eau et du risque de cancer de la vessie, le tableau ci-dessous présente un exemple montrant le gain apporté par la prise en compte de la totalité des lieux de résidence d'un sujet pour estimer l'exposition par rapport à la dernière résidence uniquement. Il donne les risques relatifs de cancer de la vessie en fonction du nombre d'années de consommation d'eau traitée par le chlore.

	Aucune	1 à 25 années	26 à 50 années	Plus de 50 années
RR <sub>1</sub>	1,0	0,7	1,0	1,2
RR <sub>2</sub>	1,0	1,4	1,7	2,1

RR<sub>1</sub> : l'exposition a été déterminée à partir du mode de traitement de l'eau dans la dernière ville de résidence

RR<sub>2</sub> : l'exposition a été déterminée à partir de l'histoire résidentielle complète.

Source : d'après Lynch CF, Woolson RF, O'Gorman T et al. Chlorinated drinking water and bladder cancer: effect of misclassification on risk estimates. Arch Environ Health, 44, 252-259, 1989.

invasive ou trop coûteuse. On utilise alors des mesures approchées, par exemple à l'aide d'un questionnaire associé à des mesures dans l'environnement.

Dans l'exemple du plomb, il faudrait identifier toutes les sources possibles d'exposition : alimentation, poussières (maison, école, extérieur), eau, mesurer les concentrations de plomb dans ces différents milieux et interroger les sujets sur le temps qu'ils passent dans ces différents lieux ou la quantité qu'ils absorbent (eau, alimentation). Quand elle est possible, la comparaison de la mesure biologique du polluant (par exemple : plombémie) aux mesures externes d'exposition comme décrit ci-dessus, permet de plus d'identifier la contribution respective des différentes sources de contamination pour la population étudiée.

Raffiner les mesures d'exposition à des facteurs d'environnement, pour se rapprocher de la mesure de la dose effective et diminuer les erreurs, est un objectif essentiel pour améliorer la puissance (c'est-à-dire la capacité à mettre en évidence des facteurs de risque) des études épidémiologiques sur les effets de l'environnement. Ceci doit se faire dans deux directions : d'une part développer des marqueurs biologiques valides et simples, d'autre part améliorer les méthodes d'estimation des expositions individuelles externes.

## La mesure de l'effet pathologique

Lorsque l'effet pathologique effectivement associé à l'exposition étudiée est « dilué » dans une définition trop large, des erreurs de classement apparaissent, et en conséquence une perte de puissance de l'étude.

Il est donc préférable d'étudier des pathologies, biologiquement homogènes, définies le plus précisément possible. Ces mesures ne sont pas toujours accessibles, ou ces sous-groupes ne sont pas encore bien identifiés, et beaucoup d'études portent sur des indicateurs aussi globaux que la mortalité totale ou sur des pathologies définies à partir des certificats de décès dont on connaît l'imprécision.

La prise en compte des facteurs de susceptibilité individuelle peut permettre, de plus, de distinguer parmi l'ensemble des sujets ceux qui, génétiquement, sont plus sensibles à l'exposition étudiée et donc les plus « à risque » d'être atteints.

De nombreux travaux se sont développés autour de l'étude des « effets précoces » de l'exposition à des facteurs d'environnement. Par définition, ces effets, souvent non spécifiques, peuvent apparaître dans un délai relativement court après le début de l'exposition (ex : anomalies chromosomiques dans les lymphocytes après l'exposition à des produits mutagènes), mais leur signification clinique n'est pas toujours très bien connue. Les atteintes précoces peuvent n'être que transitoires sans qu'une réelle altération de l'état de santé en résulte. Dans les domaines où le pouvoir prédictif de ces marqueurs a été bien établi, ils ont permis une nette avancée dans les connaissances des effets de l'environnement ; par exemple, le dosage urinaire de protéines de faible poids moléculaire a permis de détecter des altérations précoces de la fonction rénale en relation avec l'ingestion d'aliments contaminés par le cadmium.

## Les facteurs de confusion

Parmi les facteurs de confusion classiques, le tabac intervient dans de nombreuses situations et en particulier dans l'étude des liens entre consommation de café et cancer de la vessie. En effet, il est bien établi que la consommation de tabac accroît le risque de cancer de la vessie, et par ailleurs les fumeurs ont tendance à être de plus gros consommateurs de café que les non-fumeurs. Si bien que lorsqu'un accroissement du

► Par exemple, c'est lorsque l'on étudie les leucémies aiguës myéloïdes exprimant l'oncogène *Ras*, que le risque associé à l'exposition au benzène semble le plus augmenter (RR=4), alors qu'il n'est pas modifié (RR=1,1) lorsqu'on étudie l'ensemble de ces leucémies.

risque de cancer de la vessie est observé en relation avec une forte consommation de café, il est difficile d'attribuer cette observation à la consommation de café plutôt qu'au tabac. Différentes alternatives sont disponibles pour s'affranchir de l'effet d'un facteur de confusion, tabac, par exemple : *se restreindre*, dans les groupes de comparaison aux non-fumeurs par exemple, et n'étudier la relation café-cancer de la vessie que chez eux, ou utiliser des méthodes statistiques permettant d'*ajuster* sur la consommation de tabac, c'est-à-dire comparer les gros consommateurs de café aux autres en supposant leur consommation de tabac identique. L'encadré ci-dessous donne un exemple de situation dans laquelle la relation entre consommation de café et risque de cancer de la vessie (première ligne) disparaît lorsqu'on ajuste sur la consommation de tabac (seconde ligne). Pourtant lorsqu'on se restreint à des groupes homogènes quant à la consommation de tabac (non-fumeurs, fumeurs de tabac brun inhalant la fumée) on observe encore une relation entre consommation de café et risque de cancer de la vessie. Il ne s'agit pas d'une règle générale, et suivant les circonstances (difficulté à modéliser le risque associé au facteur de confusion, difficulté à constituer des groupes homogènes et diminution des effectifs) l'une ou l'autre stratégie est préférable.

Malgré la sophistication des techniques épidémiologiques et statistiques disponibles il n'est

## Les facteurs de confusion

Le tableau suivant montre le risque relatif suivant la prise en compte de la consommation de tabac dans l'étude du lien entre consommation de café et cancer de la vessie.

	Consommation de café (tasses par jour)					
	0	1	2	3-4	5-7	> 7
RR <sub>0</sub>	1,0	-	0,98 <sub>(1-4)</sub>	1,24	2,19	p<0,05
<b>Avec ajustement</b>						
RR <sub>1</sub>	1,0	-	0,85 <sub>(1-4)</sub>	0,96	1,65	ns
<b>Avec restriction</b>						
Non fumeurs RR	1,0	0,97	2,93	5,10		p<0,01
Gros fumeurs RR	1,0	-	1,01 <sub>(1-4)</sub>	2,53	3,04	p<0,01

RR<sub>0</sub> : pas de prise en compte du tabac.

RR<sub>1</sub> : ajustement sur la consommation de tabac (quantité, durée, type de tabac, etc.).

Source : d'après Clavel J., Cordier S. *Coffee consumption and bladder cancer risk. International Journal of Cancer*, 47, 207-212, 1991.

pas toujours possible de prendre en compte tous les biais ou d'ajuster complètement sur les facteurs de confusion, surtout s'ils contribuent fortement à la maladie étudiée et les variations fines du risque en fonction de l'exposition environnementale peuvent rester masquées par des biais ou des facteurs de confusion puissants.

On voit donc qu'un grand nombre d'embûches dans la conduite d'enquêtes épidémiologiques vont avoir tendance à diminuer la force de l'association étudiée, jusqu'à donner l'apparence que l'association n'existe pas (RR non statistiquement différent de 1). Dans ce contexte, la mise en évidence de risques faibles ou dilués nécessite de grands effectifs. On a pu estimer par exemple qu'il faudrait étudier au moins 22 000 enfants répartis également par groupe d'exposition pour pouvoir mettre en évidence un accrois-

sement de 2 % de la fréquence de maladies respiratoires chez les élèves du primaire en relation avec une pollution intérieure. Il n'est possible de rassembler de tels effectifs qu'avec des études multicentriques, regroupant parfois plusieurs pays, comme c'est le cas dans les nombreux projets collaboratifs soutenus par la Communauté européenne. Actuellement toutes les voies de recherche visant à améliorer les méthodes sont explorées : mesure des expositions (dosimétrie, modélisation de la dispersion des polluants, budget espace-temps...), mesure des effets (recherche sur la classification de pathologies étiologiquement homogènes, recherche d'effets précoces, prise en compte de facteurs de susceptibilité individuelle).

Sylvaine Cordier



## Les formations en santé environnement

**Le nombre de formations, académiques ou professionnelles, en santé-environnement est encore limité en France. Seules sont listées (probablement de manière non exhaustive), les formations présentant une connotation de santé publique.** PhQ

### Formations de base

- Maîtrise de sciences sanitaires et sociales, option santé publique, module environnement et santé publique. Faculté de Pharmacie Paris V.

### Formations à la recherche

- DEA méthodes de recherche sur l'environnement et la santé. Université Joseph Fourier, Grenoble, Faculté de Pharmacie Paris V.
- Cours d'épidémiologie du cancer. Centre international de recherche contre le cancer. Lyon
- European educational program in epidemiology. Centre international de recherche contre le cancer. Lyon.

### Formations pour professionnels

#### ■ Formations ouvertes à tout public

- Cours Ecorisque. École nationale de la santé publique, Réseau national de santé publique
- DESS épidémiologie appliquée, option évaluation des risques liés à l'environnement. Université Joseph Fourier, faculté de médecine. Grenoble
- DESS de santé publique, option santé environnement. UFR de santé publique d'Île-de-France, Paris V.
- Diplôme d'université méthodes en santé communautaire. Faculté de médecine, département de santé publique, Rennes
- Diplôme inter-universitaire environnement et santé publique. Paris VII, Faculté de Pharmacie Paris V.

- Diplôme d'université environnement et santé publique. Université Joseph Fourier, Faculté de médecine. Grenoble

#### ■ Formations statutaires de l'École nationale de la santé publique

- Formation des ingénieurs du génie sanitaire (cf. la rubrique Formation de ce numéro)
- Formation des ingénieurs d'études sanitaires
- Formations destinées aux professionnels de santé
  - Clubs santé environnement (médecins généralistes). Cogema, DGS, Inserm.
  - DES de santé publique, module santé et environnement. Faculté de pharmacie Paris V, Faculté de médecine Cochin Port-Royal.