



**HAL**  
open science

# Impact de la pollution atmosphérique sur les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive dans la Somme : BePoPi

Pauline Leriche

► **To cite this version:**

Pauline Leriche. Impact de la pollution atmosphérique sur les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive dans la Somme : BePoPi. *Pneumologie et système respiratoire*. 2021. dumas-03434902

**HAL Id: dumas-03434902**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03434902v1>**

Submitted on 18 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
Faculté de Médecine

Année universitaire 2020-2021

Thèse n° 2021-121

**Impact de la pollution atmosphérique sur les  
exacerbations de bronchopneumopathie chronique  
obstructive dans la Somme  
BePoPi**

**Thèse pour l'obtention du doctorat en Médecine (diplôme d'état)**

**Spécialité : Pneumologie**

Présentée et soutenue publiquement le 17 septembre 2021 par

**Pauline LERICHE**

**Président du jury** : Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX

**Membre du jury** : Monsieur le Professeur Maxime GIGNON

: Monsieur le Docteur Didier CAPARROS

: Madame le Docteur Estelle HOGUET

**Directrice de thèse** : Madame le Professeur Claire ANDREJAK

## Remerciements

### **Monsieur le Professeur Vincent JOUNIEAUX**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Chef du Service de Pneumologie, Pôle « Cœur-Thorax-Vaisseaux »

Responsable du Service de Soins continus respiratoires

Pôle « Anesthésie - Réanimations »

Vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse et je vous en remercie.

Merci pour tout ce que vous faites pour votre équipe, merci de nous accompagner tout au long de notre internat, merci pour votre écoute, votre patience et vos précieux conseils. Un très grand merci pour votre enseignement, pour votre humanisme et pour nous avoir transmis votre amour de la pneumologie. Nous sommes très chanceux de pouvoir apprendre à vos côtés.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.

### **Madame le Professeur Claire ANDREJAK**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Tu me fais l'honneur d'être ma directrice de thèse et je t'en remercie très sincèrement.

Merci pour tout ce que tu nous apportes au quotidien, pour ta gentillesse, ta bienveillance, ton soutien, ta disponibilité et pour tout ce que tu nous as enseigné.

Je te remercie de ta confiance lorsque tu m'as confiée ce projet. C'était un réel plaisir de pouvoir travailler à tes côtés.

Aujourd'hui est un jour très particulier pour toi aussi puisque tu vas recevoir l'Ordre national du Mérite ! Nous sommes tous très fiers et très heureux pour toi !

Reçois l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Maxime GIGNON**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Epidémiologie, Prévention et Economie de la Santé

Chef du Pôle Préventions, Risques, Information médicale et Epidémiologie

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Merci pour tout ce que vous faites pour la communauté soignante notamment en cette période difficile.

Recevez mes sincères remerciements.

**Monsieur le Docteur Didier CAPARROS**

Médecin, Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Chef du service de Pneumologie

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse et j'en suis sincèrement touchée.

Vous êtes le point de départ de ma grande histoire avec la pneumologie et si je ne vous avais pas rencontré, ma vie n'aurait pas été la même. Merci pour cette rencontre, merci pour tout ce que vous m'avez appris et apporté. Merci de m'avoir permise de travailler avec vous et toute votre équipe. Je n'oublierai jamais tous les bons moments passés avec vous. C'est à vos côtés que j'ai compris qu'une ambiance de travail pouvait être exceptionnelle ! Vous êtes pour moi un modèle et j'espère devenir un médecin comme vous.

Recevez l'expression de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

**Madame le Docteur Estelle HOGUET**

Médecin, Praticien Hospitalier (Pneumologie)

Tu me fais l'honneur de participer à mon jury de thèse et je t'en remercie très sincèrement.

Comme tu le dis si bien, on ne rencontre jamais personne pas hasard. Tu en es pour moi le plus bel exemple ! Tu as été mon pilier lors de mon premier semestre, tu es celle qui m'a tout appris à mes débuts et je t'en remercie. Merci pour ton écoute, ton soutien, ton dynamisme, ta gentillesse et ta bonne humeur. Merci aussi d'être dans les confidences ! J'ai adoré tous les bons moments que nous avons passés ensemble depuis, merci aussi à ton Guillaume. C'est un réel plaisir à chaque fois. Une amitié sincère s'est nouée entre nous.

Reçois l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*A toutes ces personnes qui me sont si précieuses...*

**Merci à mes parents**, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui ! Merci pour tout votre amour, votre dévouement, votre gentillesse, votre soutien et tout ce que vous m'avez apporté depuis mon enfance. Merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir soutenue pendant toutes ces années. Je n'oublierai jamais toutes ces fois où vous êtes venus m'encourager et me ravitailler pendant mes révisions.

**Merci à mes petits frères François et Baptiste**, pour votre amour, votre soutien et votre complicité. Merci pour tout ce que vous m'apportez. Grandir à vos côtés a été une des plus belles choses pour moi !

**Merci à ma Marraine**, ma bonne étoile depuis toujours. Merci pour tout ce que tu m'apportes, pour ta gentillesse, ta générosité, ton rire, ta force et ta sagesse.

**Merci à mon Parrain**, pour ta gentillesse et ton soutien et le fait de toujours penser à moi malgré la distance.

**Merci à toute ma famille**, mes tatas avec une mention particulière pour Nathalie qui m'a encouragée à retenter ma chance, à mes tontons, mes cousins et cousines pour tous ces bons moments que l'on a partagés. Merci aussi à mes grands-parents qui veillent sur nous...

Merci à mes **beaux-parents** de m'avoir adoptée et de m'encourager au quotidien.

**Merci à tous mes amis**, ceux que j'ai rencontré à l'école, au collège et au lycée. Merci particulièrement à **Elodie** pour tous ces souvenirs d'enfance, à **Lucie** pour tous ces bons moments passés ensemble et à **Julie** pour tout ce que l'on a partagé. Vous m'avez offert mes plus belles amitiés.

*A toutes ces personnes qui étaient sur mon chemin...*

**Merci à mes amis de LILLE, Camille, Lucie, Pierre, Louis, Maxime** et tous les autres. Même si nos chemins se sont séparés, j'ai passé de très bons moments avec vous et je ne l'oublierai jamais.

**Merci à tous les chefs, internes et co-externes** qui m'ont accompagnée lors de mon externat, vous m'avez beaucoup appris et vous m'avez montré le chemin.

**Merci à toutes ces personnes** qui m'ont accueillie et accompagnée lors de mon stage au **Cambodge**. Cette expérience reste pour moi inoubliable et c'est grâce à vous !

**Merci à toute l'équipe de Pneumologie de la clinique TEISSIER de Valenciennes, Didier, Rémi, Thomas, Priscille, Sarah, Elodie, Sacha, Nadjat, Fabienne et Monsieur STACH.** Vous m'avez donné le goût de la pneumologie et c'est à vos côtés que j'ai passé les meilleurs moments au travail !

**Merci à toute l'équipe des urgences du CHAM** et aux co-internes avec qui j'ai partagé ce semestre. C'était difficile mais on a réussi ! Un très grand merci à **Eglantine**, une des plus belles rencontres que j'ai faites, tu es un rayon de soleil ! Et un immense merci à **Louis** avec qui j'ai partagé une année particulière, merci pour ton soutien, ta bonne humeur et tous ces moments passés ensemble !

Merci au **Docteur DELETTE**, au **Docteur BONNEVILLE** et au **Docteur BAUDIN** de m'avoir encadrée à mes débuts. C'était une belle expérience d'apprendre à vos côtés.

**Merci à toute l'équipe de Pneumologie avec laquelle j'ai la chance de travailler au CHU d'Amiens, Monsieur JOUNIEAUX, Claire ANDREJAK, Damien, Mélanie, Claire POULET, Géraldine, Hortense, Isabelle, Bénédicte, Julien, Lola, Florence, Ugo et Alice.** Vous m'avez beaucoup appris, vous avez toujours été bienveillants et adorables. C'est un plaisir de continuer l'aventure avec vous !

Un très grand merci à **Christelle** et **Nouara** qui sont devenues nos mamans, à nos secrétaires pour leur gentillesse, à notre kiné pour sa bonne humeur, à nos diététiciennes pour leurs bons conseils, à notre assistante sociale Aurélie pour toutes les fois où elle nous a sauvés et surtout à nos aides-soignantes et infirmières qui font un travail incroyable !

**Merci à toute l'équipe de Pneumologie d'Abbeville, Estelle, Caroline, Mickaël, Elodie et Monsieur LELEU.** Ce premier semestre en votre compagnie était tout simplement génial et fait partie de mes meilleurs souvenirs ! Un grand merci aussi à toutes les équipes soignantes !

**Merci à toute l'équipe de Pneumologie de Compiègne, Antoine, Stéphanie, Isabelle et Alexis.** C'est avec vous que j'ai appris le côté humain de la médecine et je ne vous en remercierai jamais assez. J'ai beaucoup progressé à vos côtés et c'est un plaisir de continuer l'aventure avec vous aussi ! Une mention particulière à votre équipe de soins palliatifs : **Gaëtan, Thierry et Anouchka** la meilleure qui puisse exister ! Un grand merci également à toutes les équipes soignantes !

**Merci à toute l'équipe d'oncologie du CHU d'Amiens : Monsieur CHAUFFERT, Aline, Mathieu, Roxana, Céline, Emma et Madame PIPROT.** Vous m'avez fait aimer l'oncologie et m'avait beaucoup appris. Une mention particulière pour Aline qui nous a tellement aidés pendant notre semestre et pour Mathieu qui nous venait à la rescousse les vendredis en HDJ. Et un immense merci à **toute l'équipe infirmière de l'HDJ d'oncologie**, vous êtes formidables ! J'ai adoré passer ce semestre avec vous, même si ce n'était pas facile, votre soutien, votre bonne humeur et tout ce que vous faites pour les patients m'ont donné des ailes ! Je remercie également **l'équipe du DISSPO**, en particulier **Virginie et Madame JOSSE** pour tout ce que vous faites au quotidien.

**Merci à toute l'équipe de Pneumologie et d'oncologie du centre Léon BERARD de Lyon, Monsieur PEROL, Maxime, Andy, Hemerson, Aurélie, Virginie, Bénédicte, Eve-Marie et Monsieur FAYETTE.** Passer six mois à vos côtés a été un véritable privilège ! J'ai une chance incroyable d'avoir pu apprendre toutes ces choses avec vous ! Merci pour votre accueil et votre bienveillance à mon égard. J'espère vous revoir très bientôt !

**Merci à toute l'équipe de radiothérapie du CHU d'AMIENS, Etienne, Monsieur COUTTE, Monsieur GRIGORIU, Madame HENRY et Monsieur KRZISCH.** Et un très grand merci aux manip radio, à Leïla, Sandrine, Manu et Delphine pour votre joie et votre bonne humeur ! C'était un plaisir de travailler avec vous.

**Merci à mes co internes de promo, Nour, Marc-Antoine et Sarah**, les piou-pioux. Quels bons souvenirs quand je repense à nos débuts. Notre amitié a commencé dès l'instant où l'on s'est vu ! Merci d'avoir été sur mon chemin ! Merci pour tout ce que l'on a partagé ensemble. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite !

**Merci à tous mes co internes de stages :**

- . **Thibaut**, je garde de très bons souvenirs d'Abbeville ensemble, « allo, ici la pneumo »,
- . **Sarah**, pour m'avoir appris à gérer le bip, pour ton dynamisme et ton humour à toute épreuve,
- . **Thomas**, pour m'avoir appris à poser les voies centrales, pour ta bonne humeur et ton accent du sud,
- . **Marion**, pour ton soutien pendant ce semestre en HDS / HDJ et ta volonté dans tout ce que tu fais,
- . **Hélène**, ma binôme de l'oncologie, on s'est tellement serré les coudes, merci pour tout,
- . **Aurélié M**, mon modèle, si la perfection avait un nom, elle porterait le tien, j'aimerais devenir un médecin comme toi,
- . **Virginie**, pour tous ces bons moments et nos fous rires, « tabernacle ! »,
- . **Ines**, pour ta douceur et ta gentillesse,
- . **Aurélié F**, pour tes conseils avisés en pharmacologie,
- . **Kelly**, mon coup de cœur, merci pour ce super semestre passé ensemble, pour tes conseils au quotidien et pour ton sourire,
- . **Vincent**, mon deuxième coup de cœur, merci pour ton rire, ta présence quotidienne et pour ton goût des voyages,
- . **Antoine**, pour ton aide lors du covid mais surtout pour ta douceur et ta gentillesse, quel bonheur de t'avoir croisé sur mon chemin,
- . **Margaux**, pour ton calme et ta bonne humeur, tout paraît simple avec toi,
- . **Felix**, pour ta gentillesse et tes bons conseils en dermatologie,
- . **Mehdi**, pour ton humour incroyable et pour m'avoir sauvée des souris,
- . **Nicolas M**, on s'est bien épaulé pendant ce semestre, merci pour ton soutien, ta bonne humeur, nos fous rires et nos imitations et jeux de mots spectaculaires,
- . **Yuedan**, merci pour tes conseils et ton anglais irréprochable,
- . **Anthony**, merci pour ton aide et ta douceur.

Partager chaque semestre avec vous a été une joie immense !

**Merci à toute la famille de pneumologie :**

- . **Julia**, merci pour ta gentillesse, pour nos partages (lecture, couture, etc), pour ta relecture et pour cette belle amitié,
- . **Chloé H**, merci pour tout ce que tu m'as apporté, pour tes conseils, ton humour, tes encouragements pour aller à Lyon et pour ta relecture, c'est un plaisir de savoir que l'on peut toujours compter sur toi,
- . **Marie**, merci pour ta joie et ta bonne humeur, c'est toujours agréable de passer des moments ensemble,
- . **Louis**, merci pour toutes les histoires vécues que tu nous racontes et qui nous font tant rire,
- . **Nicolas**, un très grand merci pour ton aide pour cette étude, je te dois beaucoup,
- . **Amal**, merci pour m'avoir bien aidé lors de mes débuts en oncologie,
- . **Ozaire**, merci pour tous ces bons moments partagés en garde,
- . **Marlène**, merci pour ta gentillesse,
- . **Chloé D**, merci pour toutes nos discussions (philosophiques) et tous nos points communs,
- . **Céline**, merci pour ta bonne humeur et ton enthousiasme,
- . **Aurore**, merci pour ta gentillesse,
- . **Lucas**, merci pour ta bonne humeur et ton aide,

On forme une jolie petite famille !

**Merci à tous les internes d'anesthésie-réanimation** qui nous ont aidé en réanimation respiratoire pendant le Covid. Votre aide était précieuse et j'ai beaucoup aimé travailler à vos côtés pendant les gardes.

Merci aussi aux **chefs de réa-CTV** de m'aider lorsque je dois faire de la réa sur mes gardes en pleine nuit.

**Merci aux amis de Guillaume, Claire et Arnaud, Noémi et Xavier, Clémence et Hugo, Floriane et Vincent, Ivan, Salima et Saad, Yasmina et Viriato, Elias, Amel et Jean-François, Gauthier, Rémi, Olivier, Julien et Pierre.** Merci de m'avoir si vite adoptée, merci de m'avoir fait vivre de si bons moments !

Merci à **Stéphanie** et **Jean-Luc** qui m'ont accompagnée dès le début !

Merci à toute l'équipe du sommeil pour leur accueil et leur enseignement dans la joie et surtout la bonne humeur !

**Merci à toutes les personnes qui m'ont aidé pour cette thèse : Stéphanie D, l'équipe d'Atmo Hauts-de-France, les statisticiens et les pneumologues de la clinique : particulièrement un grand merci à Serge qui m'a aidée pour les inclusions, Nicolas, Stéphanie et Olivier. Une mention particulière à Charles, tu es toujours là quand on en a besoin, merci pour tes précieux conseils et ta présence, tu es une très belle personne ! Et un très grand merci à Youcef pour ton dynamisme, ta répartie et ta volonté de tout faire pour nous !**

*A cette belle personne qui a changé ma vie...*

**Merci à Guillaume**, mon Amour. Le plus important dans la vie n'est ni le voyage, ni la destination mais la compagnie. Merci de m'accompagner tous les jours...

Merci pour ta gentillesse, ta délicatesse, ta bienveillance, ta douceur, tes encouragements, ton humour, ta force et aussi pour ton petit côté rabat-joie qui me fait rire. Merci pour notre très belle complicité et pour toutes ces petites choses qui forment un « nous » au quotidien. Merci d'avoir fait de moi une meilleure personne. Merci pour tous ces moments passés ensemble et pour tous ceux à venir...

*A toutes ces personnes qui donnent du sens à ce que l'on fait...*

Enfin, **merci à tous les patients** que j'ai rencontré tout au long de mon parcours. Ce travail est pour vous. Merci pour tout ce que vous nous apportez, pour votre force, pour votre courage et pour vos leçons de vie. Merci de nous faire confiance. Je vous serai toujours entièrement dévouée...

## Table des matières

Résumé.....	12
I. Introduction.....	16
A. La bronchopneumopathie chronique obstructive.....	16
1. Définitions.....	16
2. Epidémiologie.....	16
3. Etiologies.....	17
4. Sévérité.....	17
5. Phénotypes.....	18
6. Evolution.....	19
7. Prise en charge.....	20
B. La pollution atmosphérique.....	23
1. Généralités.....	23
2. Les polluants primaires.....	24
3. Les polluants secondaires.....	26
4. Evolution des concentrations en polluants atmosphériques.....	27
5. Les épisodes de pics de pollution.....	27
C. Les effets de la pollution atmosphérique sur la santé.....	30
1. Mécanismes physiopathologiques pour les pathologies respiratoires.....	30
2. Effets à court terme des polluants atmosphériques sur la santé.....	32
3. Effets à long terme des polluants atmosphériques sur la santé.....	34
4. Particularités régionales.....	34
5. Corrélation entre pollution et exacerbations de BPCO en Picardie.....	35
6. Etude BePoPi.....	35
II. Matériel et méthodes.....	37
A. Hypothèse et objectifs de l'étude.....	37
1. Hypothèse.....	37
2. Objectif principal.....	37
3. Objectifs secondaires.....	37
B. Méthodologie.....	37
1. Type d'étude et lieu de réalisation.....	37
2. Dates de réalisation.....	38
3. Critères d'inclusion.....	38
4. Critères de non inclusion.....	38
5. Critères d'exclusion.....	39
6. Critère de jugement principal.....	39

7.	Séquence des étapes expérimentales .....	40
8.	Analyses statistiques.....	42
9.	Autorisations administratives.....	43
10.	Financement .....	43
III.	Résultats.....	44
A.	Caractéristiques de la population .....	44
1.	Généralités .....	44
2.	Nombres d'exacerbations par patient .....	46
B.	Analyses graphiques.....	47
1.	Définition d'un pic de consultations pour exacerbation de BPCO .....	47
2.	Analyse graphique mensuelle du nombre de consultations quotidiennes aux urgences pour exacerbation de BPCO .....	47
3.	Analyse graphique annuelle du nombre de consultations quotidiennes aux urgences pour exacerbation de BPCO .....	52
4.	Analyse graphique annuelle des concentrations quotidiennes des différents composants de la qualité de l'air.....	53
5.	Mise en relation des résultats .....	61
C.	Analyse statistique.....	64
1.	Modèle mathématique.....	64
2.	Modélisation.....	67
IV.	Discussion.....	72
A.	Intérêt de notre étude .....	72
B.	Forces de notre étude.....	74
C.	Limites de notre étude .....	75
D.	Impacts de notre étude.....	77
V.	Conclusion .....	79
	Références bibliographiques .....	80
	Annexes.....	83

## Résumé

**Introduction** : La région Hauts-de-France est une région particulièrement polluée au sein de laquelle on constate un taux d'hospitalisation et de mortalité plus élevé chez les patients porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'étude PolluBPCO menée en 2017 sur Amiens retrouvait une corrélation entre les pics de pollution et les pics d'exacerbations de BPCO. La composition des polluants atmosphériques étant variée, nous avons décidé d'évaluer spécifiquement l'impact de certains composants sur le risque d'exacerbations de BPCO, en particulier les particules ultra fines (PUF), les métaux lourds et le black carbon (BC).

**Matériel et méthodes** : Nous avons réalisé une étude épidémiologique prospective observationnelle multicentrique en partenariat avec Atmo Hauts-de-France. Nous avons inclus tous les patients ayant une BPCO et se présentant aux urgences du CHU d'Amiens ou de la clinique de l'Europe pour exacerbation de BPCO du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 décembre 2020. En parallèle, Atmo a mesuré les concentrations journalières en PUF, métaux lourds, BC, dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), ozone (O<sub>3</sub>) et particules en suspension PM10 et PM2,5. Nous avons ensuite mis en relation nos données.

**Résultats** : cent quatre-vingt épisodes d'exacerbations de BPCO ont été inclus, ce qui correspond à cent dix patients d'un âge moyen de 67,1 ans. La majorité des exacerbations a mené à une hospitalisation. Il y a eu deux pics d'exacerbations de BPCO : mi-mars et mi-septembre. Les données d'Atmo ont montré que le territoire Amiénois a été peu pollué en 2020 : un seul épisode de pollution en PM10 fin mars et quelques épisodes de dépassements des seuils réglementaires pour les PM2,5. Les analyses statistiques ont confirmé qu'il existait un lien significatif entre les pics d'exacerbations de BPCO et l'augmentation des concentrations de certains métaux lourds : le manganèse, le césium, le fer, le vanadium, l'aluminium et le titane au seuil de 5% ( $p = 0,0342$ ). Pour les PUF, le BC et les autres métaux lourds il n'existait pas de lien significatif. Il est néanmoins nécessaire de poursuivre les investigations quant aux PUF (en particulier pour les molécules de moins de 50 nm, du fait d'une tendance à un lien et à un manque de données sur le mois de mars où on note une augmentation globale des PM2,5). La modélisation réalisée nous a permis de mettre en évidence des inégalités d'exposition des patients en rapport avec la géographie de leur domicile.

**Conclusion** : Cette étude est en faveur d'une corrélation entre la composition des polluants atmosphériques, notamment les concentrations de certains métaux lourds et les exacerbations de BPCO.

**Mots-clés** : broncho pneumopathie chronique obstructive, exacerbation, hospitalisation, pollution de l'air, impact sanitaire.

## Abstract

**Introduction** : The Hauts-de-France region is a particularly polluted region in which there is a higher rate of hospitalization and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The PolluBPCO study conducted in 2017 in Amiens found a correlation between pollution peaks and peaks of COPD exacerbations. As pollutants composition of air is varied, we decided to conduct to assess whether ultra fine particle (UFP), heavy metal and black carbon (BC) composition may be related to COPD exacerbations.

**Material and Methods** : We conducted a prospective observational multi-center epidemiological study in partnership with Atmo Hauts-de-France. We included all COPD patients presenting to the emergency department of Amiens University Hospital or Europe clinic for COPD exacerbation from January 1 to December 31 2020. At the same time, Atmo measured daily concentrations of UFP, heavy metals, BC, nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), ozone (O<sub>3</sub>) and suspended particles PM<sub>10</sub> and PM<sub>2,5</sub>. We then linked our data.

**Results** : One hundred and eighty episodes of COPD exacerbations were included, corresponding to one hundred and ten patients with a mean age of 67,1 years. The majority of exacerbations resulted in hospitalization. There were two peaks in COPD exacerbations : in March and in September. Atmo data showed that Amiens was little polluted in 2020 : only one PM<sub>10</sub> pollution episode in March and few episodes exceeding the regulatory thresholds for PM<sub>2,5</sub>. Statistical analyses confirmed that there was a significant association between peak COPD exacerbations and increased concentrations of some heavy metals : manganese, cesium, iron, vanadium, aluminum, titanium at the 5% threshold ( $p = 0,0342$ ). For UFP, BC and other heavy metals there was no significant relationship. Nevertheless, it could be interesting to work again on UFP as data from March, month with high concentrations of PM<sub>2,5</sub>, are missing and as there is a tendency for a relation between the smallest particles (lower than 50 nm) and COPD exacerbations. The modeling performed allowed us to highlight inequalities in patient exposure in relation to their home geography.

**Conclusion** : This study is in favor of a correlation between the composition of air pollutants, including concentration of some heavy metals and COPD exacerbations.

**Keywords** : chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, hospitalizations, air pollution, health impact.

## Abréviations

- AASQA : Associations Agréées de Surveillance de la Qualité de l’Air
- ACOS : Asthma COPD Overlap Syndrome
- AMM : Autorisation de Mise sur le marché
- As : Arsenic
- Ba : Baryum
- BaP : Benzo a pyrène
- BC : Black Carbon
- BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
- C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> : Benzène
- Cd : Cadmium
- CHU : Centre Hospitalo Universitaire
- CMEI : Conseiller Médical en Environnement Intérieur
- CNIL : Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés
- COPD : Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- COV : Composés Organiques Volatiles
- Covid : COronaVirus Disease
- COVNM : Composés Organiques Volatiles Non Méthaméniques
- CPP : Comité de Protection des Personnes
- Cs : Césium
- CSI : Cortico Stéroïdes Inhalés
- Cu : Cuivre
- CVF : Capacité Vitale Forcée
- Fe : Fer
- GIRCI : Groupements Interrégionaux pour la Recherche Clinique et l’Innovation
- GOLD : Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease
- HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
- HAS : Haute Autorité de Santé
- Hg : Mercure
- Ig : Immunoglobuline
- LABA : Long Acting Beta Agonists
- LAMA : Long Acting Muscarinic Antagonist
- LCSQA : Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l’Air
- mmHg : millimètres de mercure

- mMRC : Modified Medical Research Council
- Mn : Manganèse
- N<sub>2</sub> : dioxyde d'azote
- NA : Niveau d'Alerte
- NH<sub>3</sub> : ammoniac
- Ni : Nickel
- NIR : Niveau d'Information et de recommandation
- NO : oxyde d'azote
- NO<sub>2</sub> : dioxyde d'azote
- O<sub>2</sub> : dioxygène
- O<sub>3</sub> : Ozone
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PaO<sub>2</sub> : Pression partielle en Oxygène
- Pb : Plomb
- PCDDF : Poly Chloro Dibenzo Furane
- PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique
- PM<sub>0,1</sub> : Particulate Matter < 0,1 micromètres
- PM<sub>2,5</sub> : Particulate Matter < 2,5 micromètres
- PM<sub>10</sub> : Particulate Matter < 10 micromètres
- PUF : Particules Ultra Fines
- Sb : Antimoine
- Se : Selenium
- Sn : Etain
- SO<sub>2</sub> : dioxyde de soufre
- SPLF : Société de Pneumologie de Langue Française
- TERT : TElomerase Reverse Transcriptase
- TVO : Trouble Ventilatoire Obstructif
- UFP : Ultra Fine Particle
- V : Vanadium
- VEMS : Volume Expiratoire Maximal à la première Secondaire
- VI : Ventilation Invasive
- VNI : Ventilation Non Invasive
- VRS : Virus Respiratoire Syncytial
- IC : intervalle de confiance
- RR : risque relatif

## I. Introduction

### A. La bronchopneumopathie chronique obstructive

#### 1. Définitions

**La Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)** est une maladie respiratoire définie par l'existence de symptômes respiratoires chroniques (dyspnée d'effort, toux, expectorations, infections respiratoires basses répétées...) et d'une obstruction permanente et progressive des voies aériennes inférieures (trouble ventilatoire obstructif (TVO) non complètement réversible).

Son diagnostic repose sur la mise en évidence d'un TVO lors d'une spirométrie avec la mesure du volume expiratoire maximal à la première seconde (VEMS) et de la capacité vitale forcée (CVF) avant et après administration de bronchodilatateurs ( $VEMS/CVF < 0,7$ ).

**Les exacerbations aiguës de BPCO** correspondent à un événement aigu avec aggravation durable des symptômes respiratoires (supérieur à un jour) au-delà de leur variation habituelle et imposant une modification du traitement et parfois une hospitalisation si elles sont sévères.

(1)

#### 2. Epidémiologie

La BPCO constitue un problème majeur de santé publique. En France, on estime qu'elle concerne entre 5 et 10 % de la population des plus de 45 ans soit entre 2,5 et 3,5 millions de sujets.

Chaque année, on enregistre entre 107 000 et 170 000 hospitalisations pour exacerbations de BPCO et un peu plus de 18 000 décès. (2)

Elle est au 1<sup>er</sup> rang des dépenses de santé avec un coût annuel de 6 100 euros par patient.

La région Hauts-de-France fait partie des régions les plus touchées avec un taux d'hospitalisation et de mortalité dépassant de 20% la moyenne nationale.

Dans le monde, la BPCO est la troisième cause de mortalité, derrière les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux. (3)

### 3. Etiologies

La BPCO est une maladie résultant de différents facteurs à la fois génétiques et environnementaux.

**Parmi les facteurs génétiques**, on retrouve :

- Le déficit en alpha 1 anti trypsine,
- Les mutations du complexe TERT (telomerase reverse transcriptase).

**Parmi les facteurs environnementaux**, on retrouve :

- Le tabac : facteur de risque principal (> 80% des cas),
- L'exposition aux aéro-contaminants d'origine professionnelle (15% des cas),
- La pollution domestique,
- La pollution atmosphérique (jouant un rôle particulier dans le déclenchement des exacerbations),
- Les facteurs influençant la croissance pulmonaire in utero ou dans l'enfance.

### 4. Sévérité

La sévérité de la maladie est liée à plusieurs éléments, justifiant l'utilisation de deux classifications complémentaires dans les recommandations internationales.

**La 1<sup>ère</sup> classification** porte sur la sévérité de l'obstruction bronchique : **stades 1 à 4** en fonction de la valeur du VEMS en pourcentage des valeurs théoriques après une prise de bronchodilatateurs.

*Tableau 1* : Grades de la BPCO en fonction de la sévérité de l'obstruction bronchique.

<b>TVO</b>	<b>sévérité</b>	<b>Définition</b>
<b>VEMS/CVF</b> < 70%	<b>grade GOLD 1</b> Obstruction bronchique légère	VEMS ≥ 80%
	<b>grade GOLD 2</b> Obstruction bronchique modérée	VEMS 50-80%
	<b>grade GOLD 3</b> Obstruction bronchique sévère	VEMS 30-49%
	<b>grade GOLD 4</b> Obstruction bronchique très sévère	VEMS < 30%

**La 2<sup>ème</sup> classification** porte sur la sévérité clinique : **stades A à D** en fonction de la sévérité de la dyspnée d'effort (selon l'échelle mMRC) et de la fréquence des exacerbations (avec ou sans hospitalisation). (1)

Exacerbations	Groupes	
	≥ 2 / an ou ≥ 1 / an avec hospitalisation	<b>C</b>
0 ou 1 / an sans hospitalisation	<b>A</b>	<b>B</b>
	mMRC<2	mMRC≥2
	Dyspnée d'effort	

Figure 1 : Grades de la BPCO en fonction de la sévérité clinique.

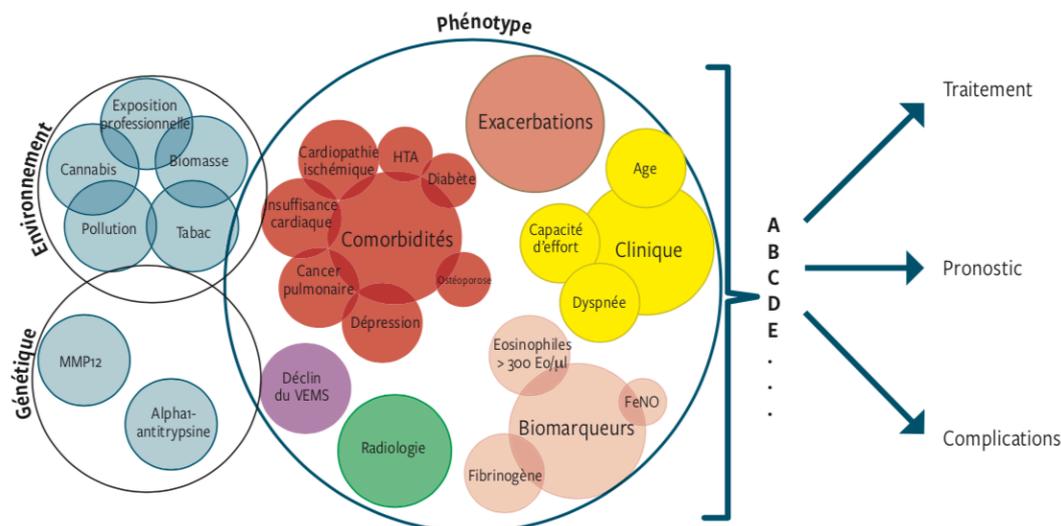
## 5. Phénotypes

La BPCO représente un groupe hétérogène de patients dont le phénotypage est moins codifié que celui d'autres maladies (comme par exemple l'asthme). Etablir un phénotypage de la BPCO permet de mieux comprendre l'évolution de la maladie, rythmée par des exacerbations et ainsi de mieux cibler les examens complémentaires et les traitements. Il résulte de l'interaction entre des facteurs génétiques et environnementaux.

Cette notion n'est pas nouvelle puisque déjà en 1955 on identifiait les phénotypes appelés « Blue bloaters » et « Pink puffers ». Depuis, l'analyse observationnelle des cohortes ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) et SPIROMICS (SubPopulations and Intermediate Outcomes Measures in COPD Study) a permis d'étayer les différents profils de patients. (4) (5)

Ainsi, ce phénotypage peut être établi à partir :

- des épreuves fonctionnelles respiratoires,
- des symptômes,
- des comorbidités,
- des biomarqueurs tels que le taux d'éosinophiles sanguins,
- des exacerbations,
- de l'évolution de la maladie,
- du pronostic,
- de la réponse thérapeutique aux traitements. (6)



MMP12 : Matrix Metallopeptidase 12

FeNo : fraction exhalée de Monoxyde d'azote (NO)

Figure 2 : Interaction entre génétique, environnement et phénotypes dans la BPCO.

Plusieurs phénotypes sont désormais reconnus :

- La bronchite chronique,
- L'emphysème pulmonaire,
- Le syndrome de chevauchement entre asthme et BPCO aussi appelé ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome),
- Le profil exacerbateur fréquent,
- Le profil exacerbateur rare,

D'autres phénotypes sont émergents : la dénutrition sévère, l'existence d'autres comorbidités, l'overlap Syndrome entre bronchectasies et BPCO, le déclin rapide de la fonction respiratoire, le déficit en alpha 1 anti trypsine et la BPCO chez les patients non-fumeurs. (7)

## 6. Evolution

L'évolution de la BPCO est marquée par différents éléments tel que la survenue d'exacerbations pouvant mettre en jeu le pronostic vital et le déclin accéléré de la fonction respiratoire.

Cela a pour conséquence un handicap respiratoire amenant à une réduction des activités quotidiennes et une altération de la qualité de vie.

Le risque est l'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique pouvant s'accompagner d'hypertension pulmonaire.

L'association fréquente à des comorbidités (maladies cardio-vasculaires) représente la première cause de mortalité dans la BPCO. (1)

## 7. Prise en charge

Les objectifs de la prise en charge de la BPCO sont d'une part d'améliorer la dyspnée, la capacité d'exercice et la qualité de vie et d'autre part de diminuer le risque de déclin de la fonction respiratoire et l'évolution vers le handicap et l'insuffisance respiratoire.

Cette prise en charge a aussi pour but d'éviter la survenue d'exacerbations (dont les plus graves avec hospitalisation et prise en charge en réanimation) et de diminuer la mortalité.

Il existe désormais un arsenal thérapeutique étendu comprenant des mesures générales, des traitements pharmacologiques et des traitements non pharmacologiques.

### a) **Les mesures générales** :

Leur efficacité a été démontrée avec un haut niveau de preuve et elles doivent être mises en place pour tous les patients. Elles reposent sur :

- l'aide au sevrage tabagique qui est la mesure principale à mettre en place,
- la vaccination anti grippale et antipneumococcique,
- l'équilibre diététique,
- l'activité physique,
- la kinésithérapie respiratoire,
- l'éducation thérapeutique,
- la réadaptation en cas de dyspnée ou de handicap persistant dans la vie quotidienne,
- la prise en charge des comorbidités. (8)

b) **Les traitements pharmacologiques** :

\* **Les traitements bronchodilatateurs** représentent une part importante des traitements chez les patients BPCO. Ils se présentent sous forme de dispositifs d'inhalation dont il est important d'évaluer régulièrement l'observance et la technique d'utilisation. Ils se composent de :

- Bêta 2 mimétiques de courte durée d'action : à prendre à la demande
- Bêta 2 mimétiques de longue durée d'action (LABA) : à prendre au long cours
- Anti muscariniques de longue durée d'action (LAMA) : à privilégier en cas d'exacerbation fréquentes
- Bithérapies : LABA/ LAMA et LABA/ corticostéroïdes inhalés (CSI)
- Trithérapies : LABA / LAMA / CSI (8)

\* **Les macrolides** au long cours représentent une thérapeutique actuellement hors AMM mais qui a démontré une efficacité dans la diminution de la fréquence des exacerbations chez les patients BPCO exacerbateurs fréquents au prix de peu d'effets secondaires et avec un effet maintenu à long terme. Ils doivent rester une stratégie thérapeutique d'exception réservée aux patients exacerbateurs fréquents malgré une prise en charge optimale. (8)

c) **Les traitements de l'insuffisance respiratoire chronique** :

\* **L'oxygénothérapie** permet de corriger l'hypoxémie chronique. Elle est administrée au moyen de lunettes nasales ou d'un masque, au minimum 15h par jour et allant jusque 24h/24 avec un débit nécessaire pour obtenir une PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg ou une saturation supérieure à 90%. Elle peut se présenter sous forme liquide ou gazeuse.

Elle est nécessaire lorsque la PaO<sub>2</sub> en air ambiant est inférieure à 55 mmHg. Entre 55 et 60 mmHg, des signes d'hypoxie tissulaire tels que la polyglobulie, l'insuffisance ventriculaire droite et les désaturations artérielles nocturnes non apnéiques doivent être présents pour pouvoir la justifier.

\* **La ventilation non invasive (VNI)** ou invasive (VI) permet de diminuer le travail respiratoire en assistant le fonctionnement des muscles respiratoires. Elle a pour objectif de corriger l'hypoventilation alvéolaire nocturne et éventuellement diurne. Elle est délivrée par un ventilateur via un masque.

d) **Les traitements interventionnels :**

\* **Les techniques endoscopiques** de réduction du volume pulmonaire ont pour but de diminuer la distension pulmonaire et de soulager la dyspnée. Elles consistent en la pose de prothèses intra bronchiques faisant communiquer les bronches proximales et les zones emphysémateuses, l'injection de colle biologique, l'instillation de vapeur, la pose de spirales ou de valves unidirectionnelles. Des études sont actuellement en cours afin de tester l'efficacité des techniques de dénervation pulmonaire sur les exacerbations. (9)

\* **Les techniques chirurgicales** comprennent les chirurgies de réduction de volume pulmonaire mais également la transplantation pulmonaire. La transplantation pulmonaire est envisagée lorsque l'espérance de vie des patients insuffisants respiratoires chroniques est estimée inférieure à 50% à 2 ans. La sélection des candidats à la transplantation ainsi que le moment d'inscription sur la liste sont des étapes primordiales. (10)

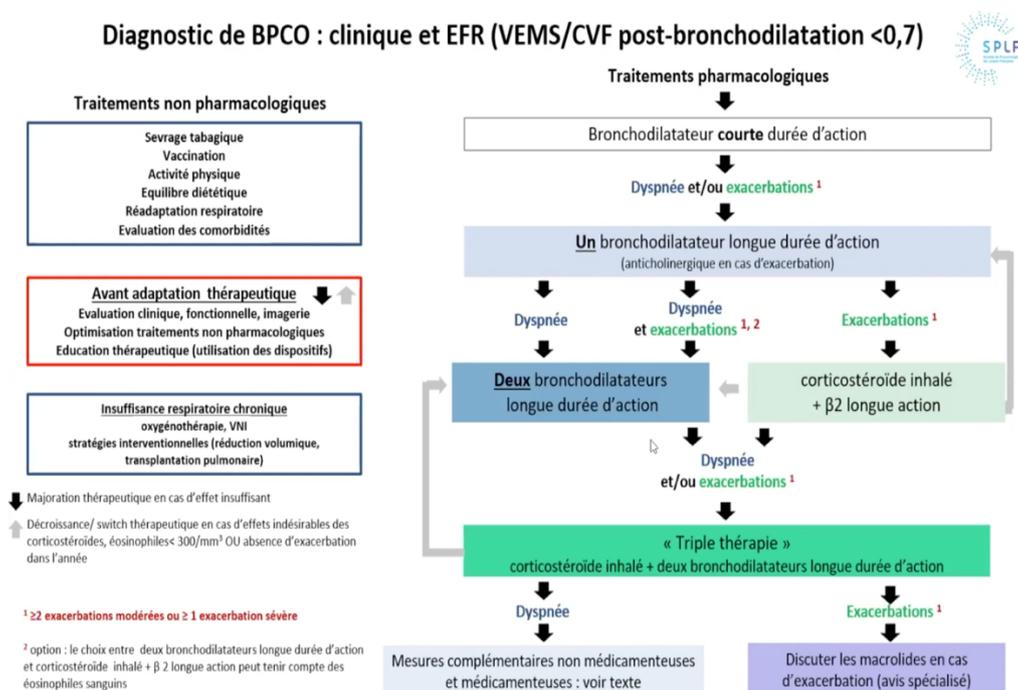


Figure 3 : Algorithme décisionnel des traitements de la BPCO actualisé en 2021 par la SPLF.

La BPCO est donc une maladie respiratoire chronique, fréquente et potentiellement sévère. Elle peut être émaillée par des épisodes d'exacerbations qui grèvent le pronostic de cette maladie. Ces épisodes d'exacerbation sont généralement déclenchés par des facteurs parmi lesquels on retrouve des facteurs environnementaux comme la pollution atmosphérique.

## B. La pollution atmosphérique

### 1. Généralités

L'air est principalement composé de diazote  $N_2$  (78%), de dioxygène  $O_2$  (21%) et de gaz rares (1%). La qualité de l'air résulte d'un équilibre complexe entre les apports de polluants et les phénomènes de dispersion et transformation dans l'environnement.

La pollution atmosphérique est définie comme une altération de la qualité de l'air.

Elle peut être de plusieurs origines :

- **naturelle** (biogénique) : éruptions volcaniques, feux de forêt, activités orageuses, érosion des sols, pollens, sels marins, ruminants, zones humides...
- **humaine** (anthropique) :
  - Les industries : centrales de production électrique, usines d'incinération, raffineries, métallurgie sidérurgie,
  - Le secteur résidentiel tertiaire : chauffage domestique ou collectif,
  - L'agriculture : cultures, traitements des espaces verts, jardinage,
  - Les transports : véhicules notamment diesel, autres moyens de transport, revêtement des routes, usure des pneumatiques,
  - L'environnement intérieur : mobilier, plantes, fumée de tabac, travaux, bricolage, ménage, cuisine, produits cosmétiques, produits phytosanitaires, produits antiparasitaires, moisissures, animaux domestiques, acariens, matériaux de construction, eau chaude, humidité, température, renouvellement de l'air... (11)

Ainsi, les substances émises peuvent être de différentes natures :

- **physiques** : radioactivité, énergie...
- **chimiques** : gaz, particules, aérosols...
- **biologiques** : pollens, acariens, moisissures...

La pollution est dite :

- **primaire** lorsqu'elle s'échappe directement de la source (pots d'échappement, cheminées, surfaces agricoles...).

- **secondaire** lorsqu'elle provient de la transformation physico chimique de polluants primaires sous l'effet de conditions météorologiques particulières (exemple de l'ozone). (12)

## 2. Les polluants primaires

Il existe différents polluants primaires :

- **Le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>)** : gaz incolore issu de la combustion de combustibles fossiles contenant du soufre (charbon, coke de pétrole, fioul lourd, fioul domestique...). Il peut aussi être produit naturellement lors des retombées suite aux éruptions volcaniques et aux feux de forêts. Il peut participer au phénomène des pluies acides perturbant les écosystèmes en acidifiant les sols et les océans.  
Le principal secteur concerné est l'industrie. Il peut aussi être issu de la production d'énergie, du résidentiel-tertiaire, des transports et de l'agriculture.
- **Les oxydes d'azote (NO + NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>)** : formés par la combinaison dans l'air à haute température de l'azote avec l'oxygène (NO) ou le dioxygène (NO<sub>2</sub>). Ils proviennent de la combustion de combustibles fossiles (essence, gazole, fiouls...) ou de procédés industriels (fabrication d'engrais, traitement de surfaces). En présence de certains constituants atmosphériques et sous l'effet du rayonnement solaire, les NO<sub>x</sub> sont également une source importante de pollution à l'ozone. Ils peuvent aussi participer au phénomène de pluies acides et à l'accroissement de l'effet de serre. Le principal secteur concerné est le trafic routier.
- **Les particules atmosphériques primaires** : sont classées par leur taille du fait de leur pénétration plus ou moins profonde dans le système respiratoire. Elles se trouvent sous forme d'aérosols formant un système particules-air en suspension dans l'atmosphère. On distingue :
  - \* les **PM<sub>10</sub>** : particules en suspension de diamètre inférieur à 10 microns, principalement issues du chauffage au bois, de l'agriculture et des transports.
  - \* les **PM<sub>2,5</sub>** : particules en suspension de diamètre inférieur à 2,5 microns, elles aussi principalement issues du résidentiel tertiaire (chauffage au bois), des activités économiques industrielles et agricoles et des transports.

\* les **PM 0,1** : particules en suspension de diamètre inférieur à 0,1 micron, aussi appelée particules ultra fines (**PUF**) ou nanoparticules. Elles sont réparties en 6 classes : 20-30 nm, 30-50 nm, 50-70 nm, 70-100 nm, 100-200 nm et 200-800 nm. Elles sont soit d'origine naturelle (feux de forêt, éruption volcanique, érosion des sols) soit d'origine anthropique (trafic, industrie, résidentiel, agriculture).

\* Le Black Carbon (**BC**) : est un composant de ces particules en suspension. Il est produit lorsque les combustibles d'origine fossile ou biomassiques ne sont pas brûlés complètement. Il provient principalement du trafic automobile (carburant fossile) et de la combustion de biomasse (chauffage au bois).

- **Les composés organiques volatiles (COV)** : qui se retrouvent sous forme gazeuse dans l'atmosphère. Ils sont séparés en deux grandes familles : le méthane d'une part et les COV non méthaniques (COVNM) d'autre part comprenant le benzène, le toluène, l'éthylbenzène et le xylène. Ces formes non méthaniques sont à base d'hydrocarbures CxHy légers parfois associés à du chlore ou à d'autres substances. Ils sont des précurseurs de l'ozone et interviennent dans la formation des gaz à effet de serre. Les principaux secteurs concernés sont le résidentiel tertiaire (combustion de bois dans les petits équipements domestiques) et le secteur naturel (volcans, feux de forêt).
- **Les métaux lourds** : sont présents dans tous les compartiments de l'environnement en très faible quantité. Ils peuvent contaminer les sols et les aliments et s'accumuler dans les organismes vivants tout au long de la chaîne alimentaire et ainsi perturber les mécanismes biologiques.

On distingue :

\* **le plomb (Pb)**, présent dans la combustion de combustibles fossiles comme le charbon, les fiouls, les carburants spéciaux pour l'aviation, l'incinération des déchets, les plaquettes de frein, les pneus et les batteries de véhicules.

\* **l'arsenic (As)**, issu de combustibles fossiles comme les fiouls lourds et le charbon. Il est émis lors de la production de verre et de métaux.

\* **le cadmium (Cd)**, induit principalement par le processus de traitement des déchets, le secteur de la métallurgie, lors de la combustion du charbon, du fioul lourd et de la biomasse.

\* **le nickel (Ni)**, provenant principalement de la combustion du fioul lourd et des procédés de traitement des surfaces.

\* **le mercure** (Hg), issu de sources multiples : combustion du charbon, brûlage des déchets verts, incinération des déchets, fabrication d'agrégats. Il est aussi utilisé comme catalyseur dans certains procédés industriels pour produire du chlore ou de la soude caustique.

\* **le sélénium** (Se), le **cuivre** (Cu), le **manganèse** (Mn), le **césium** (Cs), le **fer** (Fe), le **vanadium** (V), l'**aluminium** (Al), le **titane** (Ti), l'**antimoine** (Sb), le **baryum** (Ba), le **cuivre** (Cu), l'**étain** (Sn), ...

- **Les polluants organiques persistants** : les dioxines de furannes (**PCDD-F**) et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (**HAP**) à plusieurs noyaux benzéiques (dont le Benzo(a)pyrène, **BaP**). Ils sont émis lorsqu'une combustion se fait dans de mauvaises conditions en particulier pour le bois et les combustibles fossiles utilisés par le secteur résidentiel. (12)

### 3. Les polluants secondaires

Les particules secondaires sont issues de mécanismes d'oxydation, nucléation, condensation, coagulation transformant dans l'atmosphère des composés gazeux en particules liquides ou solides. Les aérosols secondaires organiques (contenant du carbone) se forment à partir de précurseurs émanant de la végétation. Les aérosols secondaires inorganiques contribuent comme le nitrate d'ammonium aux pics de particules printaniers.

- **L'ozone (O<sub>3</sub>)** : appartient à la famille des photo oxydants et résulte de la réaction photochimique entre les polluants primaires précurseurs, les oxydes d'azote (NO) et les COVNM. Ces réactions mettent en jeu des mécanismes de photolyse de molécules par rayonnement solaire. On distingue l'ozone troposphérique (de 0 à 10 Km d'altitude) qui est un gaz agressif et l'ozone stratosphérique (de 10 à 60 km d'altitude) qui forme la couche d'ozone protectrice contre les rayons ultra-violet du soleil.
- **Le nitrate d'ammonium** : se forme à grande échelle en faisant réagir les oxydes d'azote (NO) principalement issus du trafic routier (urbain et interurbain) et l'ammoniac (NH<sub>3</sub>) émanant des épandages agricoles d'engrais et autres organiques (lisiers, fumiers) qui se volatilisent plus facilement à températures douces. (12)

#### 4. Evolution des concentrations en polluants atmosphériques

Le Laboratoire central de surveillance de la qualité de l'air (LCSQA) est en charge de la collecte des données d'observation produites en région par les Associations agréées de surveillance de la qualité de l'air (AASQA). Il se charge de leur intégration dans la base de données nationale de qualité de l'air GEOD'AIR et de leur exploitation avec l'aide du ministère en charge de l'Environnement afin d'élaborer des bilans nationaux et le rapportage réglementaire en application des Directives européennes sur la qualité de l'air.

Les différentes données récoltées ces dernières années montrent une diminution de 3 polluants : le dioxyde d'azote, les PM 2,5 et les PM 10 (avec une stabilité depuis 2014). En revanche, l'ozone est en augmentation constante depuis 10 ans.

#### 5. Les épisodes de pics de pollution

**Un épisode de pollution** correspond à une période où les concentrations de polluants dans l'air ne respectent pas ou risquent de ne pas respecter les niveaux réglementaires selon des critères prédéfinis (pourcentage de surface de la zone ou pourcentage de population impactés, niveau réglementaire franchi, durée de l'épisode...).

Le contexte météorologique peut avoir un impact sur les conditions de dispersion de la pollution atmosphérique. Certains paramètres favorisent la dispersion des polluants (par exemple les vents forts), d'autres au contraire vont favoriser leur accumulation (hautes pressions, inversion des températures, stabilité atmosphérique) ou encore leur formation (ensoleillement).

Quatre polluants sont intégrés dans la procédure de déclenchement d'épisode de pollution de l'air :

- **l'ozone (O<sub>3</sub>),**
- **le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>),**
- **le dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>),**
- **les particules en suspension PM10.**

Deux niveaux réglementaires sont définis :

- **Le niveau d'information et de recommandation** : niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine de groupes particulièrement sensibles au sein de la population. Il faut donc informer ces groupes de personnes et leur donner des mesures de recommandation.
- **Le niveau d'alerte** : niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé de l'ensemble de la population ou un risque de dégradation de l'environnement justifiant l'intervention de mesures d'urgence. A noter qu'un niveau d'alerte sur persistance est déclenché lorsque le niveau d'information et de recommandation est prévu pour le jour même et le lendemain. (11)

Tableau 2 : niveaux d'information et d'alerte pour les 4 polluants réglementés.

	Niveau d'information et de recommandation (NIR)	Niveau d'alerte (NA)
<b>Ozone (O<sub>3</sub>)</b>	<b>180</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire	- Seuil 1 : <b>240</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire pendant 3h consécutives - Seuil 2 : <b>300</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire pendant 3h consécutives - Seuil 3 : <b>360</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire
<b>Dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>)</b>	<b>200</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire	<b>400</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire pendant 3 h consécutives ou <b>200</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire plus de 2j consécutifs
<b>Dioxyde de soufre (SO<sub>2</sub>)</b>	<b>300</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire	<b>500</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne horaire pendant 3h consécutives
<b>PM10</b>	<b>50</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne journalière	<b>80</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne journalière ou persistance de <b>50</b> µg/m <sup>3</sup> en moyenne journalière plus de 2j consécutifs

Pour les polluants non réglementés, d'autres normes ont été définies (elles s'appliquent aussi pour les polluants réglementés) :

- **Les valeurs cibles** : niveau à atteindre, dans la mesure du possible, dans un délai donné et fixé afin d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs sur la santé humaine ou sur l'environnement dans son ensemble.
- **Les valeurs limites** : niveau à atteindre dans un délai donné et à ne pas dépasser, et fixé sur la base des connaissances scientifiques afin d'éviter, de prévenir ou de réduire les effets nocifs sur la santé humaine ou sur l'environnement dans son ensemble.
- **Les objectifs de qualité** : niveau à atteindre à long terme et à maintenir, sauf lorsque cela n'est pas réalisable par des mesures proportionnées afin d'assurer une protection efficace de la santé humaine et de l'environnement dans son ensemble. (11)

Tableau 3 : valeurs cibles, valeurs limites et objectifs de qualité pour les différents polluants.

	Objectif de qualité	Valeur cible	Valeur limite
<b>Ozone (O3)</b>	<u>Protection de la santé</u> : <b>120 g/m3</b> en moyenne sur 8h glissantes  <u>Protection de la végétation</u> : <b>6 000 µg/m3/heure</b>	<u>Protection de la santé</u> : <b>120 µg/m3</b> en moyenne sur 8h glissantes à ne pas dépasser plus de 25 jours/an  <u>Protection de la végétation</u> : <b>18 000 µg/m3/heure</b>	
<b>Dioxyde d'azote (NO2)</b>			<b>40 µg/m3</b> en moyenne annuelle ou <b>200 µg/m3</b> en moyenne horaire à ne pas dépasser plus de 18h/an
<b>Dioxyde de soufre (SO2)</b>	<b>50 µg/m3</b> en moyenne annuelle		<b>125 µg/m3</b> en moyenne journalière à ne pas dépasser plus de 3 jours/an ou <b>350 µg/m3</b> en moyenne horaire à ne pas dépasser plus de 24h/an
<b>PM10</b>	<b>30 µg/m3</b> en moyenne annuelle		<b>40 µg/m3</b> en moyenne annuelle ou <b>50 µg/m3</b> en moyenne journalière à ne pas dépasser plus de 35 jours/an

	Objectif de qualité	Valeur cible	Valeur limite
PM2,5	10 µg/m3 en moyenne annuelle	20 µg/m3 en moyenne annuelle	25 µg/m3 en moyenne annuelle
Benzène (C6H6)	2 µg/m3 en moyenne annuelle		5 µg/m3 en moyenne annuelle
Plomb (Pb)	0,25µg/m3 en moyenne annuelle		0,5 µg/m3 en moyenne annuelle
Arsenic (As)		6 ng/m3 en moyenne annuelle	
Cadmium (Cd)		5 ng/m3 en moyenne annuelle	
Nickel (Ni)		20 ng/m3 en moyenne annuelle	
Benzo(a)pyrène (C20H12)		1 ng/m3 en moyenne annuelle	

Lorsque ces niveaux d’alerte sont dépassés, la pollution atmosphérique peut avoir des conséquences notamment sur la santé.

## C. Les effets de la pollution atmosphérique sur la santé

### 1. Mécanismes physiopathologiques pour les pathologies respiratoires

La pollution a été reconnue comme responsable de maladies respiratoires telles que l’asthme, la BPCO et le cancer du poumon.

Nous respirons en moyenne 15 à 20 m<sup>3</sup> d’air par jour et nos poumons représentent une interface étendue en contact direct avec le milieu extérieur ce qui explique qu’ils sont directement exposés aux variations de la qualité de l’air.

En fonction de leur taille, les particules inhalées vont pénétrer plus ou moins loin dans l’arbre respiratoire.

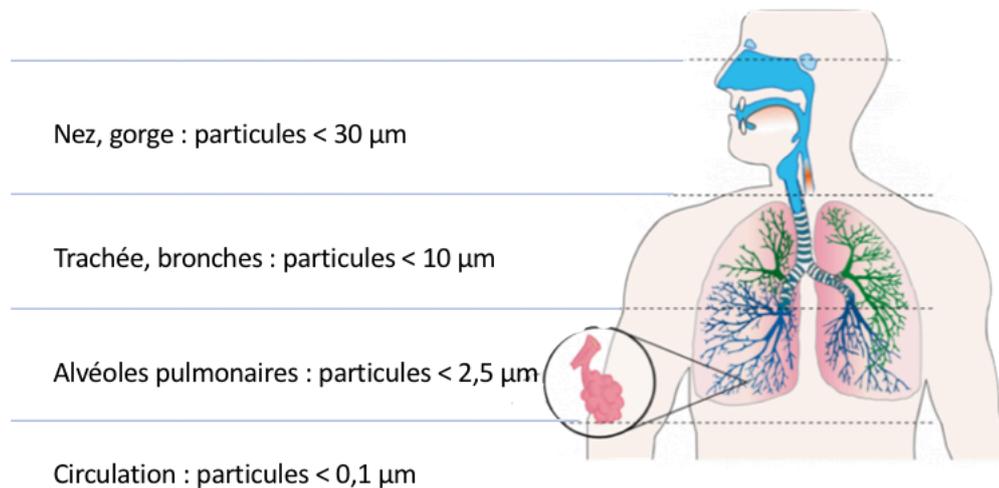


Figure 4 : Profondeur de pénétration des particules dans les voies respiratoires.

**La pollution extérieure** a des conséquences sur le système respiratoire via quatre mécanismes principaux :

- La réponse au stress oxydant,
- Le remodelage des voies aériennes,
- Les mécanismes inflammatoires,
- Les réponses immunologiques particulières avec l'augmentation de sensibilisation vis-à-vis des allergènes.

En ce qui concerne le stress oxydant, celui-ci correspond à un déséquilibre entre oxydants et antioxydants se traduisant par la production de radicaux libres responsables d'altérations de la structure et des fonctions cellulaires. La pollution en modifiant les gènes capables de produire des antioxydants en réponse aux agents oxydants contenus dans l'air va provoquer des lésions inflammatoires de l'épithélium bronchique et favoriser par exemple l'apparition d'un asthme ou son aggravation.

Il existe aussi des phénomènes épigénétiques qui peuvent modifier l'expression des gènes qui régulent les réponses immunologiques de l'inflammation allergénique. Au contact de la pollution, les gènes responsables de la fonction régulatrice des lymphocytes T régulateurs seront inhibés et cela va favoriser l'augmentation de la réponse allergénique. De plus, l'inhalation d'allergènes tels que les pollens associés à des particules diesel, des gaz (ozone,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ) pourrait favoriser la pénétration des allergènes au travers de la paroi bronchique.

La conséquence de l'inflammation due au stress oxydant et aux mécanismes immunologiques est le remodelage bronchique se traduisant par l'apparition d'une fibrose sous épithéliale responsable d'une obstruction bronchique non réversible.

**La pollution intérieure** représente également une source de polluants avec la présence d'allergènes, d'endotoxines et de substances chimiques et particulaires. Les allergènes peuvent agir directement grâce au système immunitaire adaptatif (réaction IgE médiée) et inné (réaction non Ig E médiée).

Dans les pays en voie de développement, la combustion de la biomasse est responsable de BPCO chez la femme et des bronchites chez l'enfant. Le stress oxydatif et l'inflammation seraient responsables de la production de fibronectine par les fibroblastes et de la fibrose qui caractérise ces BPCO non liées à la fumée de cigarette.

Enfin, le tabagisme au sein de l'environnement intérieur entraîne de l'inflammation et dérégule la balance protéases / inhibiteurs de protéases. (12)

La pollution atmosphérique est ainsi responsable de deux types d'effets :

- **les effets à court terme,**
- **les effets à long terme.**

## 2. Effets à court terme des polluants atmosphériques sur la santé

Les effets à court terme de la pollution atmosphérique sur la santé apparaissent dans les jours suivant l'exposition. Il s'agit généralement d'exacerbation aiguë de maladies chroniques pré-existantes. On peut distinguer ces effets selon les différentes populations chez lesquelles ils surviennent.

**En population générale,** des études montrent une corrélation entre les pics de pollution et les symptômes respiratoires tels que la toux (notamment nocturnes), les épisodes de sibilants thoraciques et de bronchites. (13) D'autres études montrent une augmentation des pathologies infectieuses notamment chez les enfants : rhinosinusites, bronchites, bronchiolites à VRS et pneumonies en rapport avec l'augmentation du taux d'ozone, PM10 et PM2,5. (14)

**Chez les patients atteints de pathologies cardiovasculaires**, des études montrent une relation entre les pics de pollution, les syndromes coronariens aigus (douleurs thoraciques, infarctus du myocarde) et les accidents vasculaires cérébraux en lien avec les oxydes d'azote et les particules fines. (15)

**Chez les patients asthmatiques**, plusieurs études mettent en évidence une association statistiquement significative entre l'augmentation du taux journalier de polluants notamment pour les particules en suspension et le risque d'exacerbation d'asthme

**Chez les patients BPCO**, des études montrent une corrélation entre les pics de pollution et une augmentation des passages aux urgences et d'hospitalisations pour exacerbation de BPCO. Cet excès de risque concerne le SO<sub>2</sub>, le NO<sub>2</sub>, l'O<sub>3</sub>, les PM10 et les PM2,5. Il est plus marqué dans les 48 à 72h suivant l'épisode. (16) (17)

**Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique**, une étude montre que la survenue d'une exacerbation de fibrose est précédée 6 semaines avant par une élévation du taux d'ozone. (18)

En ce qui concerne la mortalité, une méta analyse mondiale montre une augmentation de la mortalité de 1% pour une élévation de 10 µg/m<sup>3</sup> de PM2,5.(19)

L'étude française PSAS-9 retrouve une augmentation de la mortalité de 1 à 3% dans les 24 à 48h suivant un pic de pollution. Cette augmentation est plus marquée chez les personnes âgées de plus de 65 ans et chez les personnes atteintes de pathologies cardiaques et respiratoires. 17 700 décès seraient évités si les taux de polluants respectaient les recommandations de l'OMS.

Enfin, nous pouvons mentionner que la répétition des effets à court terme peut conduire à des effets à long terme.

### 3. Effets à long terme des polluants atmosphériques sur la santé

L'exposition à long terme aux polluants atmosphériques est responsable d'effets non négligeables sur l'ensemble de la population. Contrairement aux effets à court terme, ils se produisent au bout de plusieurs années et peuvent se manifester par l'apparition de maladies chroniques à latence longue.

Au niveau respiratoire, les différentes études réalisées montrent que l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique est responsable d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans le cas de pathologies chroniques comme l'asthme, la BPCO, la fibrose pulmonaire idiopathique et le cancer du poumon.

L'étude européenne APHEKOM a montré au sein des villes étudiées que vivre à proximité des routes était responsable de 15 à 30% de nouveaux cas d'asthme chez les enfants ainsi que de BPCO. (20)

Une autre étude récente menée pendant 15 années au Canada montre une corrélation entre l'augmentation des taux de PM<sub>2,5</sub>, NO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub> et l'augmentation de l'incidence de la BPCO. (21).

La pollution atmosphérique extérieure est responsable chaque année de 4,2 millions de décès par BPCO et cancer du poumon et la pollution intérieure de 2,9 millions de décès par BPCO et cancer du poumon.

### 4. Particularités régionales

La région Hauts-de-France fait partie des régions les plus polluées du pays. Par exemple, les concentrations moyennes annuelles en PM<sub>2,5</sub> sont élevées entre 10 et 15 µg/m<sup>3</sup> pour le département de la Somme ce qui est plus haut que l'objectif de qualité recommandé. Il en est de même pour les concentrations de PM<sub>10</sub> qui sont élevées.

Une évaluation quantitative des impacts sanitaires montre que 6 500 décès sont attribuables à la pollution atmosphérique dans cette région.

La région Hauts-de-France tout comme la région Grand-Est est aussi une région très touchée par la BPCO avec un taux d'hospitalisations et de mortalité dépassant de 20% la moyenne nationale.

## 5. Corrélation entre pollution et exacerbations de BPCO en Picardie

Une première étude, **PolluBPCO** a été réalisée en 2017 par le CHU d'Amiens en partenariat avec Atmo Hauts-de-France. Du 1<sup>er</sup> janvier au 31 décembre 2017, tous les patients BPCO se présentant aux urgences du CHU d'Amiens ou de la Clinique de L'Europe à Amiens pour exacerbation de BPCO ont été inclus. En parallèle, Atmo Hauts-de-France a recueilli les données quotidiennes de la qualité de l'air sur ce même territoire pour ce qui est du dioxyde d'azote, de l'ozone, des PM10, des PM2,5, des nuisances olfactives et des pollens.

Cette étude a révélé un taux moyen d'hospitalisations de patients pour exacerbation de BPCO plus élevé durant les mois de Janvier et février qui est une période pendant laquelle sont survenus deux épisodes de pollution en PM10. Ces pics d'exacerbation de BPCO ont eu lieu de façon générale 3 à 5 jours après les pics de pollution. Un pic d'ozone a été constaté fin Juin tout comme un pic d'exacerbation de BPCO.

Les résultats graphiques et mathématiques ont permis de révéler une corrélation entre l'élévation de trois polluants : les PM2,5, l'ozone et le dioxyde d'azote et les pics de consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO. Néanmoins, la grippe a pu avoir un impact non négligeable dans les consultations aux urgences.

Un travail de modélisation a été réalisé afin de faire ressortir les différences d'exposition des patients en fonction de leur lieu de vie. Il a permis la mise en place de mesures d'aide et d'accompagnement du patient au regard de son profil d'exposition à l'air ambiant. (22)

## 6. Etude BePoPi

Notre étude BePoPi (**BPCO Exacerbation Pollution Picardie**) s'inscrit dans la continuité du projet PolluBPCO. En plus de réaliser les mesures des polluants qui ont fait l'objet de l'étude PolluBPCO elle s'attache à étudier 3 points supplémentaires.

Le premier point est l'analyse des **particules ultra fines** (PUF) qui par leur petite taille peuvent pénétrer plus profondément dans le système respiratoire et avoir des conséquences majeures sur la santé.

Le deuxième point est l'analyse de la composition des particules PM10 et PM2,5 avec l'analyse des **métaux lourds**. En effet, la métrologie de ces particules est basée sur leur taille or elles peuvent avoir des compositions très différentes avec des impacts sanitaires eux aussi différents.

Le troisième point est l'analyse des sources dont proviennent ces particules avec la mesure du **Black Carbon** (BC) via un aéthalomètre qui nous donnera une indication sur la part de combustion fossile (résultant du trafic) et la part de combustion de biomasse (résultant du chauffage au bois).

## II. Matériel et méthodes

### A. Hypothèse et objectifs de l'étude

#### 1. Hypothèse

Nous avons émis l'hypothèse que la sur-hospitalisation pour exacerbation de BPCO dans la région Hauts-de-France pourrait être liée aux pics de pollution notamment aux pics de PM10 et PM 2,5 dont la composition est différente et peut avoir des impacts sanitaires différents.

#### 2. Objectif principal

Notre objectif principal était de corrélérer les **concentrations en particules ultrafines** (PUF) en nombre par cm<sup>3</sup> et le nombre quotidien d'exacerbations de BPCO.

#### 3. Objectifs secondaires

Notre premier objectif secondaire était de corrélérer la composition chimique des particules via la concentration en **métaux lourds** et le nombre quotidien d'exacerbations de BPCO.

Notre deuxième objectif secondaire était de corrélérer la source d'où provenaient ces particules (**combustion fossile** issue du trafic ou **combustion de la biomasse**) via la mesure du **Black Carbon** et le nombre quotidien d'exacerbations de BPCO.

### B. Méthodologie

#### 1. Type d'étude et lieu de réalisation

Nous avons réalisé une étude multicentrique, prospective, épidémiologique, observationnelle sur les centres du **CHU d'Amiens** et de la **Clinique de l'Europe** d'Amiens qui sont les deux principales structures de soins dans cette ville.

## 2. Dates de réalisation

Le recueil a été réalisé du **1<sup>er</sup> janvier 2020 au 31 décembre 2020**.

Cette période d'un an a été choisie délibérément afin de s'affranchir des variations saisonnières qui peuvent interférer sur les taux d'exacerbations de BPCO.

## 3. Critères d'inclusion

Nous avons inclus toutes les **exacerbations de BPCO** diagnostiquées aux urgences du CHU d'Amiens et de la clinique de l'Europe entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2020 qu'elles nécessitent ou non une hospitalisation.

Les patients ont donc été inclus à chacune de leur exacerbation, un même patient pouvant être inclus plusieurs fois.

La définition de la BPCO s'appuyait sur celle de la HAS et sur les critères du Gold à savoir la présence d'un trouble ventilatoire obstructif non réversible chez un patient tabagique actif ou sevré.

Les patients pour lesquels un diagnostic clinique de BPCO était très probable mais dont les EFR n'avaient pas encore été réalisées ont été inclus et exclus secondairement si aucune EFR n'était réalisée dans les 6 mois qui suivaient le passage aux urgences ou si les EFR réalisées ne montraient pas de trouble ventilatoire obstructif non réversible.

La définition de l'exacerbation de BPCO était une majoration des symptômes respiratoires débutant de façon aiguë, durant plus de 24h ou justifiant une modification thérapeutique.

## 4. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus les patients refusant de participer à l'étude.

De même, nous n'avons pas inclus les patients sous tutelle, sous curatelle ou privé de liberté.

## 5. Critères d'exclusion

Après relecture des dossiers des patients inclus, nous avons secondairement exclus les patients présentant une cause évidente pouvant expliquer l'exacerbation de BPCO à savoir :

- Les pneumopathies infectieuses bactériennes documentées,
- Les pneumopathies infectieuses avec image radiologique,
- Les pneumopathies grippales,
- Les pneumopathies à Covid 19,
- Les autres infections (infections urinaires, etc ),
- Les pneumopathies radiques,
- La présence d'un corps étranger endobronchique,
- Les décompensations cardiaques,
- Les troubles du rythme cardiaque (fibrillation atriale, dysfonction sinusale, etc),
- Les poussées d'hypertension pulmonaire,
- Les embolies pulmonaires,
- Les pneumothorax.

Nous avons également exclu les patients pour lesquels un diagnostic clinique de BPCO était très probable et pour lesquels :

- 1) soit aucune EFR n'était réalisée dans les 6 mois qui suivaient le passage aux urgences,
- 2) soit si les EFR réalisées ne montraient pas de trouble ventilatoire obstructif réversible.

## 6. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le nombre d'exacerbations de BPCO. Il s'agit de la variable d'intérêt à expliquer.

Les mesures de la qualité de l'air réalisées par Atmo Hauts-de-France constituent les variables explicatives. Elles comprenaient : les PM10, les PM2,5, le dioxyde d'azote, l'ozone, les PUF, le BC, les métaux lourds, les pollens et les odeurs.

## 7. Séquence des étapes expérimentales

Deux recueils ont été réalisés en parallèle :

- Les données concernant les exacerbations de BPCO,
- Les données concernant la qualité de l'air.

### **Pour ce qui est des données concernant les exacerbations de BPCO :**

Cette partie du recueil a été effectuée par nos soins.

Lors de chaque passage aux urgences pour exacerbation de BPCO, après vérification qu'il s'agissait bien d'un patient BPCO et d'un épisode d'exacerbation, nous avons recueilli le consentement oral du patient après lui avoir expliqué et remis une lettre d'informations (annexe 1).

Nous avons ensuite recueilli différentes données : l'âge, le sexe, les allergies, le statut vaccinal, l'adresse du domicile, l'adresse du lieu de travail si le patient était encore en activité, les données spirométriques et le statut tabagique.

Nous avons également recueilli le numéro de l'épisode d'exacerbation sur l'année afin de prendre en compte le profil exacerbateur fréquent et la nécessité ou non d'une hospitalisation.

Nous sommes régulièrement passés aux urgences et dans les services de Pneumologie du CHU et de la clinique afin de sensibiliser nos collègues à notre étude et de les inciter à inclure des patients.

Afin d'être le plus exhaustif possible, nous avons recherché à trois reprises grâce au logiciel « RESURGENCE » (logiciel utilisé aux urgences du CHU) avec les mots clefs « BPCO », « exacerbation » et « dyspnée » les patients qui n'ont pas été inclus lors de leur passage aux urgences. Nous avons ensuite sélectionné les patients correspondants à nos critères d'inclusion et nous les avons appelés afin de leur proposer notre étude et de recueillir leur consentement oral.

Une relecture de chaque dossier a été réalisée a posteriori afin de voir s'il n'existait pas un facteur déclenchant évident pouvant expliquer l'épisode d'exacerbation. Si c'était le cas, les patients ont été secondairement exclus de notre étude.

### Pour ce qui est des données concernant la qualité de l'air :

Cette partie du recueil a été réalisée par Atmo Hauts-de-France.

Il s'agit d'un organisme agréé par le ministère en charge de l'environnement et membre de la fédération Atmo France regroupant 17 organismes agréés. Ses missions sont de surveiller la qualité de l'air, d'informer la population et l'alerter en cas de phénomène de pollution.

Les mesures sont réalisées par des stations qui mesurent en continu et en temps réel la qualité de l'air dans une région donnée.

Pour notre étude, 3 stations ont été utilisées :

- Une station située en zone urbaine : Amiens St Pierre,
- Une station située à proximité du trafic automobile : Amiens 14 Juillet,
- Une station située en zone péri urbaine : Salouël.

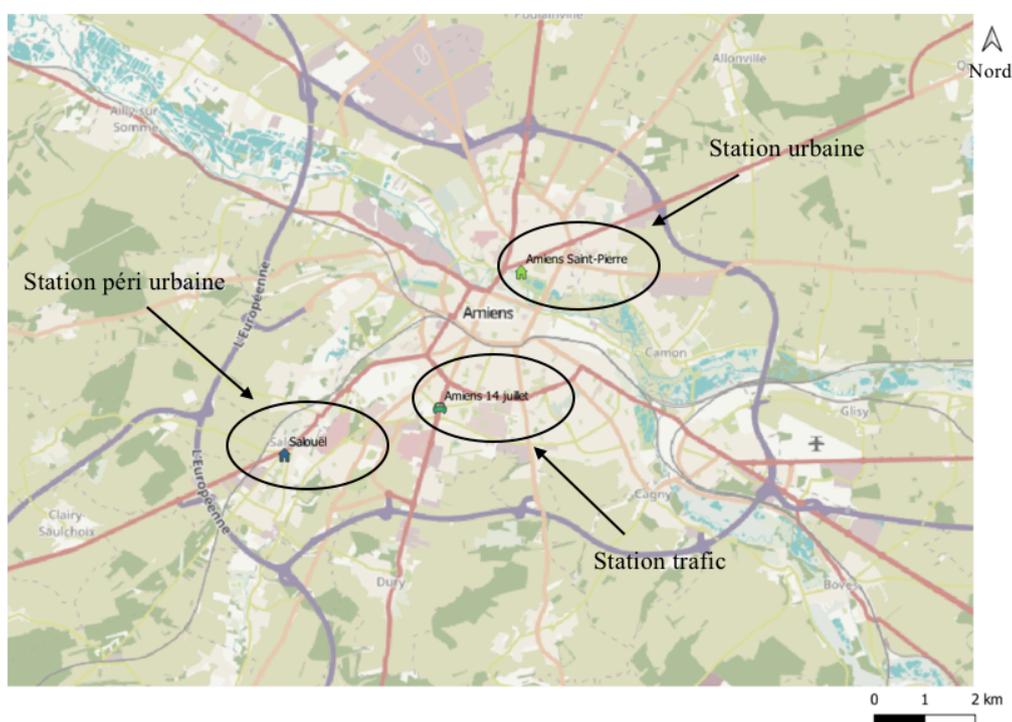


Figure 5 : carte représentant la position des trois stations de mesure d'atmo

Les analyses ont concerné : les PM10, les PM2,5, le dioxyde d'azote, l'ozone, les PUF, le BC, les métaux lourds, les pollens, les odeurs, la température et l'humidité.

Tableau 4 : Polluants mesurés par les différentes stations

Stations	Oxydes d'azote	Ozone	PM10	PM2,5	PUF	BC	Métaux lourds
Salouël (péri urbaine)	●	●	●				
Amiens St Pierre (urbaine)	●	●	●		●	●	●
Amiens 14 juillet (trafic)				●			

### Réunions de concertation des données :

Nous avons voulu nous réunir tous les 3 mois afin de concerter nos données. Cependant, la pandémie à Covid-19 nous en a empêché. Nous avons donc réalisé plusieurs réunions :

- Une en juin 2020 : permettant de faire le point sur les données de janvier à mai,
- Une en octobre 2020 : permettant de faire le point sur les données de juin à septembre,
- Une en mars 2021 : permettant de faire le point sur les données d'octobre à décembre.

## 8. Analyses statistiques

Nous n'avons pas réalisé de calcul du nombre de sujets nécessaires puisque nous avons inclus tous les patients se présentant pour exacerbation de BPCO au CHU ou à la clinique de l'Europe sur une période d'un an.

**Les variables quantitatives** sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type ou en médiane [écart interquartile].

**Les variables qualitatives** sont exprimées en pourcentage.

L'évolution du nombre d'exacerbations et des paramètres mesurant la qualité quotidienne de l'air ont été représentés graphiquement.

Afin de tenir compte de l'autocorrélation entre les données, nous avons également recherché une association entre le nombre quotidien d'exacerbations et chacune des variables mesurant la qualité de l'air à l'aide de séries chronologiques avec un modèle linéaire généralisé de type ARIMA autorégressif selon la loi de Poisson (GLARMA).

Après avoir rendu la série stationnaire, une analyse ajustée sur la température, l'humidité, la pollution olfactive et les pollens a été réalisée.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R version 4.0.5 à travers l'interface RStudio software Version 1.0.143 - © 2009-2016 RStudio, Inc.

Les données manquantes sur les variables explicatives (données météorologiques) ont été imputées selon une méthode de régression linéaire itérative (package « mice », logiciel R).

Les variables recueillies en milieu urbain et périurbain étant très corrélées entre elles, celles qui comptaient le moins de valeurs manquantes ont été retenues dans l'analyse.

Les variables « Cs » (césium) et « Fe » (fer) étant corrélées à plus de 90% avec « Mn » (manganèse), seule la variable Mn a été retenue dans l'analyse.

Pour ce qui est de la modélisation, nous nous sommes servis du logiciel qu'utilise Atmo Hauts-de-France pour représenter les modélisations annuelles à l'échelle urbaine : ADMS Urban.

## **9. Autorisations administratives**

Cette étude a été soumise au Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile-de-France X le 26/06/2019 et a obtenu un avis favorable en tant que recherche non interventionnelle sous le numéro ID-RCB : 2019-A00294-53.

Cette étude a également été déclarée à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

## **10. Financement**

Nous avons reçu un financement des Groupements interrégionaux pour la recherche clinique et l'innovation (GIRCI) de type Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) de 294 442 euros.

### III. Résultats

#### A. Caractéristiques de la population

##### 1. Généralités

Nous avons inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2020 deux cent soixante-huit (268) consultations aux urgences (CHU et clinique de l'Europe) pour exacerbations de BPCO.

Après relecture de chaque dossier, nous avons exclu a posteriori les patients présentant une cause évidente d'exacerbation de BPCO. Au total, **cent quatre-vingt (180)** consultations aux urgences ont été conservées dans l'analyse, correspondant à **cent dix (110) patients** (un même patient pouvant être inclus plusieurs fois).

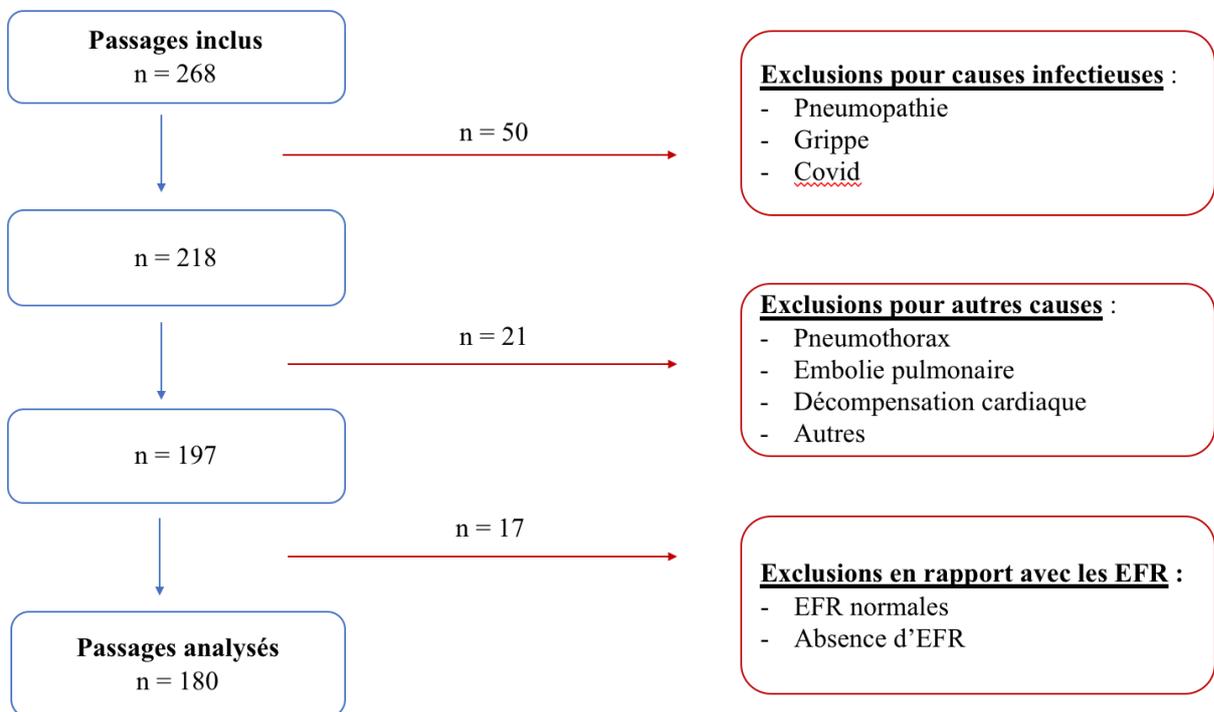


Figure 6 : diagramme de flux de notre étude

Tableau 5 : Nombre total de passages aux urgences (inclusions et exclusions).

Mois	Nombre total de passages	Nombre d'exclus pour pneumopathie	Nombre d'exclus pour Grippe	Nombre d'exclus pour Covid	Nombre d'exclus pour autres causes	Nombre de patients sans EFR	Nombre de passages conservés dans l'analyse
Janvier	24	3	1	0	5	0	15
Février	29	5	2	0	3	0	19
Mars	25	2	0	3	0	2	18
Avril	15	3	0	0	0	1	11
Mai	19	0	0	0	3	0	16
Juin	22	4	0	1	2	0	15
Juillet	18	4	0	0	2	0	12
Aout	16	0	0	0	1	2	13
Septembre	29	4	0	0	1	2	22
Octobre	32	6	0	3	1	2	20
Novembre	22	3	0	2	1	5	11
Décembre	17	3	0	1	2	3	8
<b>TOTAL</b>	<b>268</b>	<b>37</b>	<b>3</b>	<b>10</b>	<b>21</b>	<b>17</b>	<b>180</b>

**Parmi les 110 patients inclus**, 24,5% étaient des femmes (n=27) et 75,5% des hommes (n=83). L'âge moyen de la population était de 67,1 ans ( $\pm$  10,7 ans). Parmi les patients, 3,6% ne présentaient pas de tabagisme (n=4), 36,4% un tabagisme actif (n= 40) et 60% un tabagisme sevré (n=66). On retrouvait des allergies chez 26,4% des patients (n= 29). Pour ce qui est de l'activité professionnelle, seul 9,1% des patients étaient concernés (n= 10). Le lieu de travail de ces patients se situait dans la même zone que le lieu d'habitation, excepté pour les patients chauffeurs routiers dont le lieu de travail n'était pas fixe. Concernant les stades de la BPCO, la majorité d'entre eux présentaient une BPCO de stade II : 35,2% (n=38) et de stade IV : 35,2% (n=38). Avec la classification plus récente, on retrouvait majoritairement des BPCO de stade A : 38,5% (n=42) et de stade D : 33% (n=36). Les patients présentaient un suivi pneumologique régulier pour 82,7% d'entre eux (n=91).

**Parmi les 180 passages analysés**, 91,1% ont eu lieu aux urgences du CHU (n=164) et 8,9% aux urgences de la clinique (n=16). Cependant, bien plus de patients sont suivis à la clinique mais lors des épisodes d'exacerbations ils préfèrent consulter de façon générale au CHU d'Amiens. La majorité des passages a abouti à une hospitalisation 81,1% (n=146) contre 18,9% de retours à domicile (n=34). Trente-quatre consultations ont nécessité une hospitalisation en milieu de soins continus ou réanimation témoignant de la potentielle gravité des épisodes d'exacerbation et 11 patients sont décédés.

## 2. Nombres d'exacerbations par patient

Parmi les 180 passages, nous avons effectué un décompte du nombre de passages par patient permettant ainsi de repérer les **patients exacerbateurs fréquents** (plus de 2 exacerbations) qui sont au nombre de **14**.

Tableau 6 : nombres de passages aux urgences pour exacerbation de BPCO par patient.

Nombres de passages pour exacerbation de BPCO	Nombres de patients
1 passage	74
2 passages	22
3 passages	6
4 passages	3
5 passages	2
6 passages	1
7 passages	1
8 passages	0
9 passages	1

Parmi ces 14 patients, 78,6% étaient des hommes (n=11). Ils se sont tous présentés aux urgences du CHU. Leur âge moyen était de 66,5 ans. Le stade de leur BPCO était avancé puisque 9 d'entre eux avaient une BPCO de stade IV et 11 d'entre eux une BPCO de stade D (les 3 autres présentant une BPCO de stade C, témoignant aussi de la fréquence des exacerbations). Le stade de la BPCO selon la nouvelle classification A, B, C, D était corrélé de façon significative avec le nombre de passages aux urgences pour exacerbations avec  $p < 0,001$ .

Ces patients exacerbateurs fréquents étaient pour la majeure partie d'entre eux les mêmes que ceux de l'étude PolluBPCO.

Il s'agissait le plus souvent de patients sous oxygénothérapie ou VNI, peu compliants, poursuivant leur intoxication tabagique.

Aucun d'entre eux n'avait d'activité professionnelle, éliminant donc toute exposition en rapport avec l'environnement de travail.

L'étude de leur bilan biologique ne retrouvait pas de marqueur particulier. Cependant, ce bilan biologique était généralement fait lors des épisodes d'exacerbation rendant l'interprétation difficile.

## B. Analyses graphiques

### 1. Définition d'un pic de consultations pour exacerbation de BPCO

Le nombre moyen de consultation aux urgences pour exacerbation de BPCO était de 0,5 patients par jour. Ce nombre est plus petit que celui de PolluBPCO qui était de 0,65 patients par jour et qui avait permis de définir un pic de consultations aux urgences comme étant une augmentation de **6 patients ou plus sur 3 jours**. Cependant, nous avons gardé cette définition du pic d'exacerbations afin de pouvoir comparer nos résultats.

### 2. Analyse graphique mensuelle du nombre de consultations quotidiennes aux urgences pour exacerbation de BPCO

Pour chaque mois de l'année, nous avons représenté graphiquement le nombre de consultations quotidiennes aux urgences pour exacerbation de BPCO. Cette représentation permet de mettre en évidence plus facilement les pics de consultations.

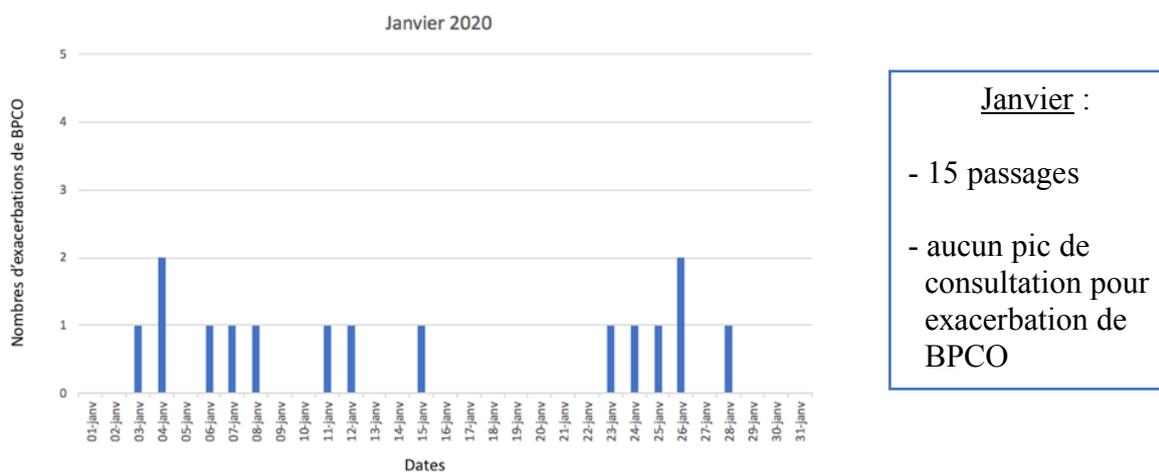
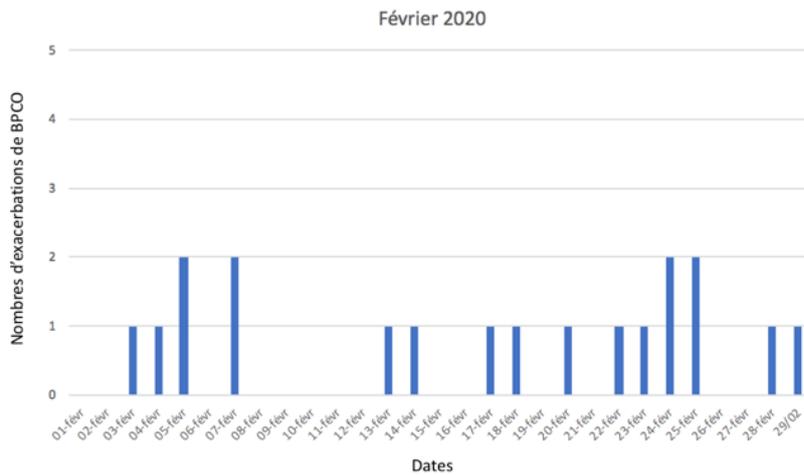


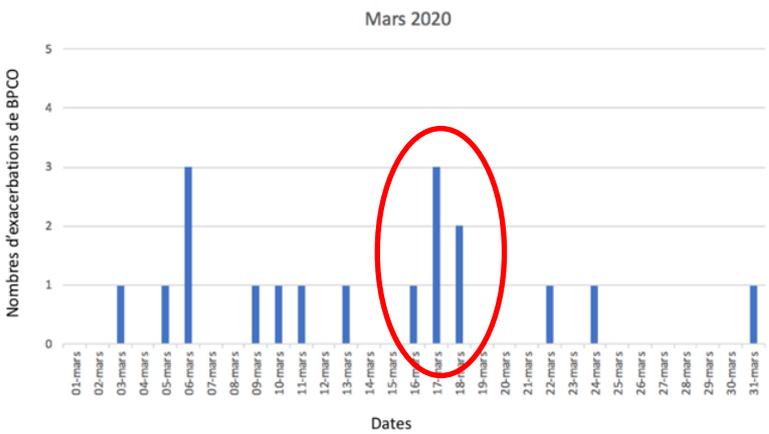
Figure 7 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en janvier.



Février :

- 19 passages
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

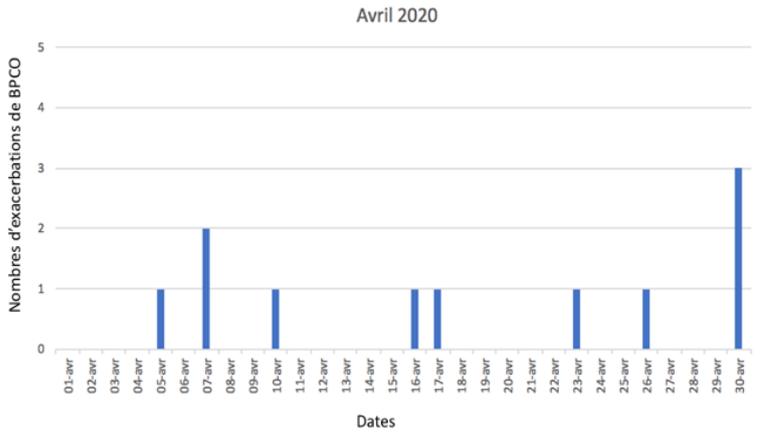
Figure 8 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en février.



Mars :

- 18 passages (confinement début mi mars)
- 1 pic de consultations pour exacerbation de BPCO

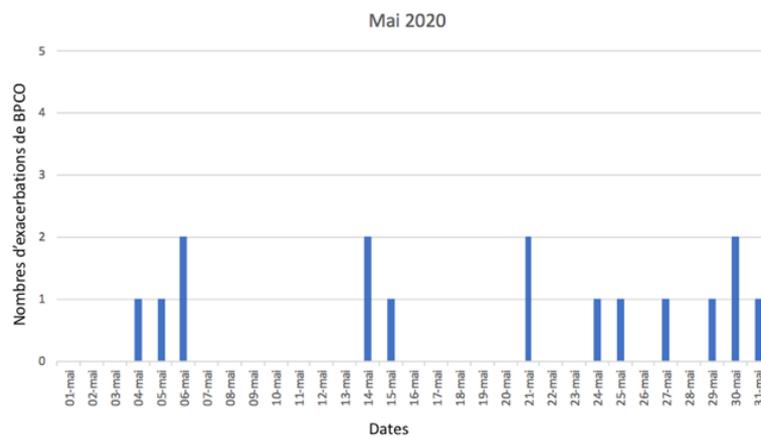
Figure 9 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en mars.



Avril :

- 11 passages (confinement)
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

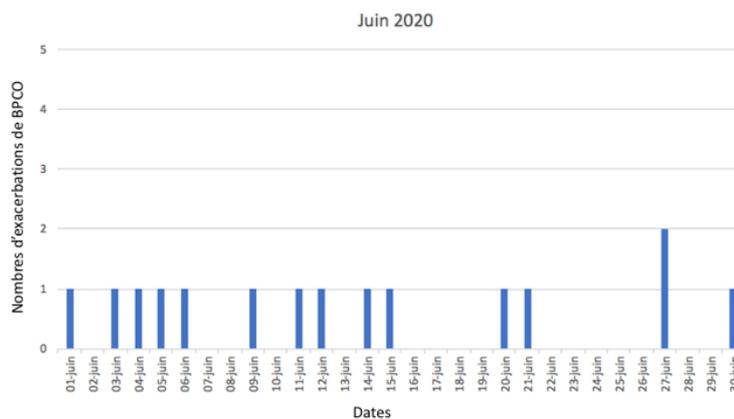
Figure 10 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en avril.



Mai :

- 16 passages
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

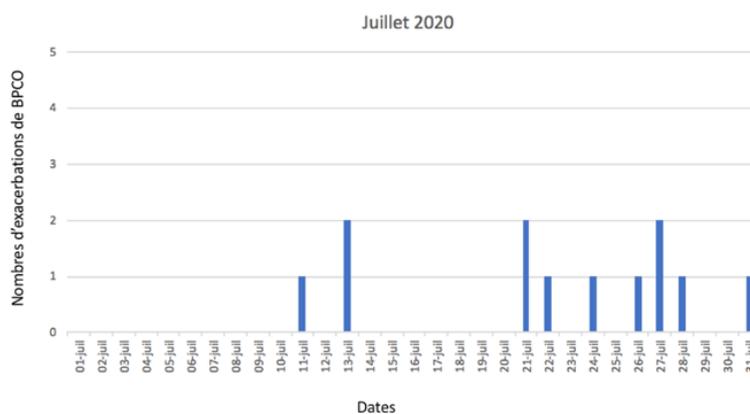
Figure 11 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en mai.



Juin :

- 15 passages
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

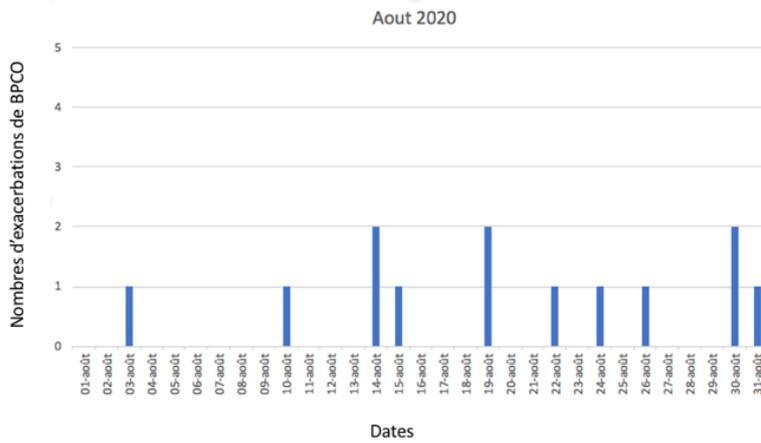
Figure 12 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en juin.



Juillet :

- 12 passages
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

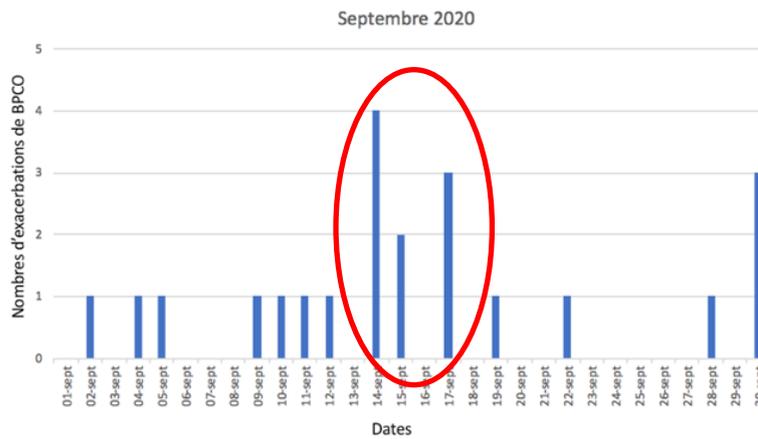
Figure 13 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en juillet.



Août :

- 13 passages
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

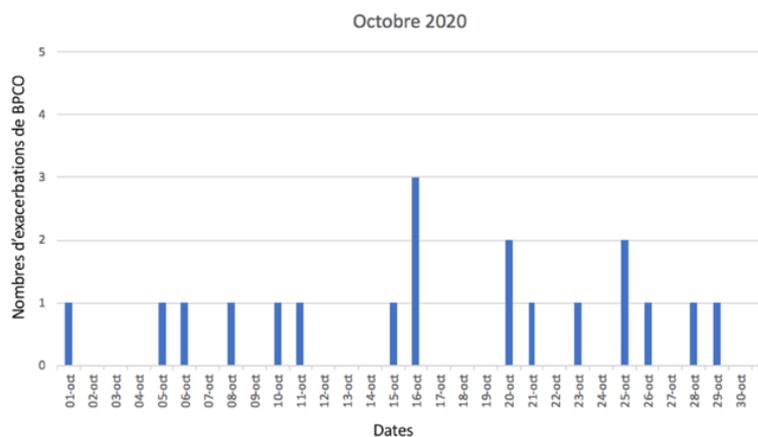
Figure 14 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en août.



Septembre :

- 22 passages
- 1 pic de consultations pour exacerbation de BPCO

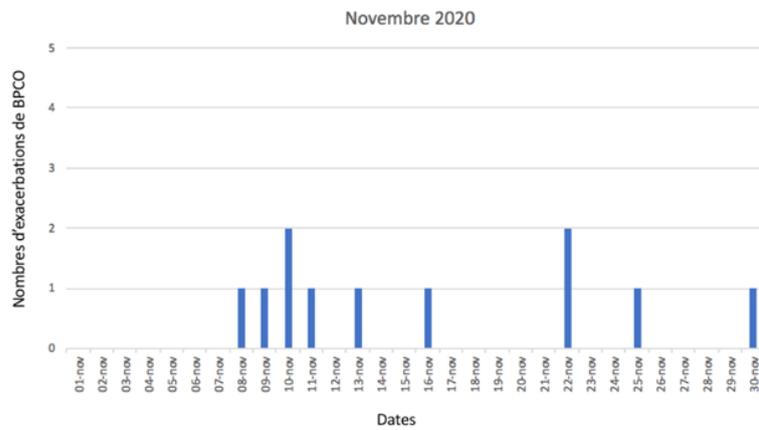
Figure 15 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en septembre.



Octobre :

- 20 passages
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

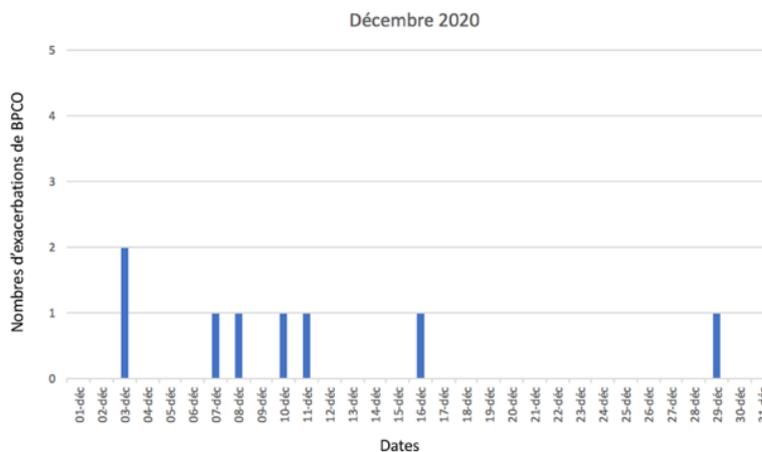
Figure 16 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en octobre



Novembre :

- 11 passages (confinement)
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

Figure 17 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en novembre.



Décembre :

- 8 passages (confinement)
- aucun pic de consultation pour exacerbation de BPCO

Figure 18 : Représentations graphiques des exacerbations quotidiennes de BPCO en décembre.

### 3. Analyse graphique annuelle du nombre de consultations quotidiennes aux urgences pour exacerbation de BPCO

A partir des graphiques précédents, nous avons réalisé un graphique annuel des consultations aux urgences du CHU et de la clinique pour exacerbation de BPCO.

Le nombre de consultations annuelles était moins élevé que pour l'étude PolluBPCO qui avait retrouvé 240 consultations soit 168 patients.

Au total, on a mis en évidence deux pics de consultation qui ont eu lieu en **mars** et en **septembre**.

On remarque que les périodes de confinements sont celles où il y a eu le moins de passages aux urgences pour exacerbation de BPCO.

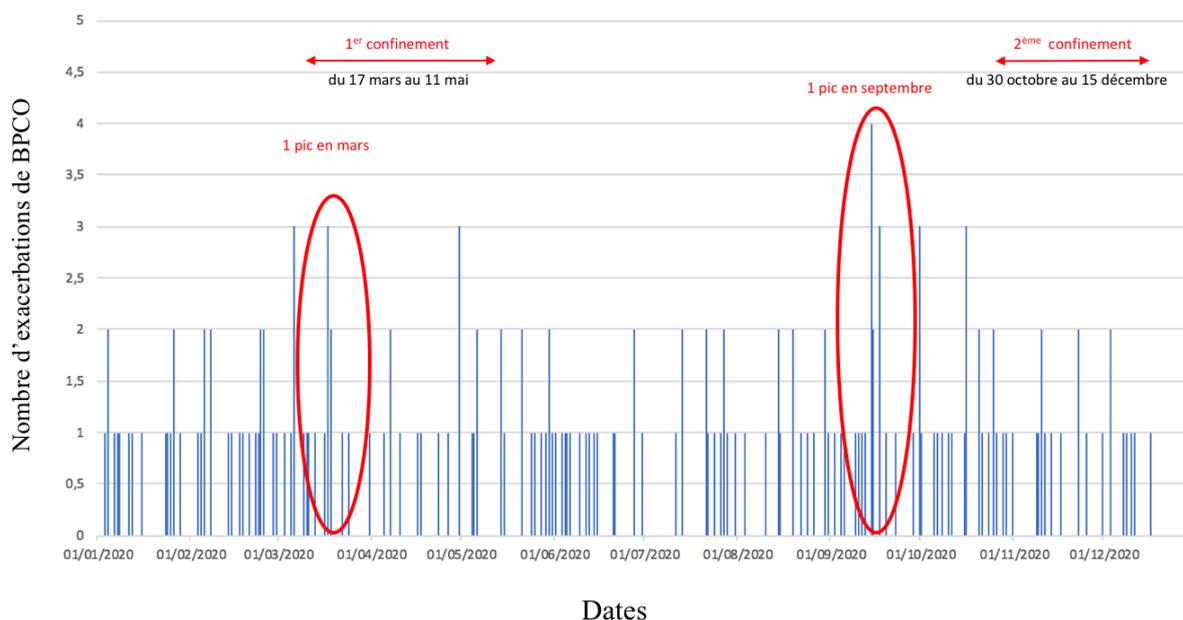


Figure 19 : Représentation graphique annuelle des exacerbations quotidiennes de BPCO.

#### 4. Analyse graphique annuelle des concentrations quotidiennes des différents composants de la qualité de l'air

##### Le dioxyde d'azote :

Pour le dioxyde d'azote, la valeur limite en moyenne annuelle à ne pas dépasser est de 40  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Au total en 2020, toutes les valeurs réglementaires ont été respectées :

- Sur Amiens : **il n'y a pas eu d'épisode de pollution au dioxyde d'azote**,
- Sur la Somme : il n'y a pas eu d'épisode de pollution au dioxyde d'azote.

Tableau 7 : Bilan des mesures en dioxyde d'azote sur les stations Amiénoises en 2020.

	Concentration moyenne ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Valeur horaire maximale ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Nombre d'heures où la moyenne horaire a été $> 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$	Valeur journalière maximale ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
Station de Salouël (périurbaine)	9	57	0	28,9 (le 22/01/2020)
Station d'Amiens St Pierre (urbaine)	12	79,9 (le 15/01/2020)	0	34,5 (le 20/01/2020)
<b>Valeurs réglementaires</b>	<b>40</b> (valeur limite)	<b>200</b> à ne pas dépasser plus de 18h par an (valeur limite)	<b>200</b> à ne pas dépasser plus de 18h par an (valeur limite)	-

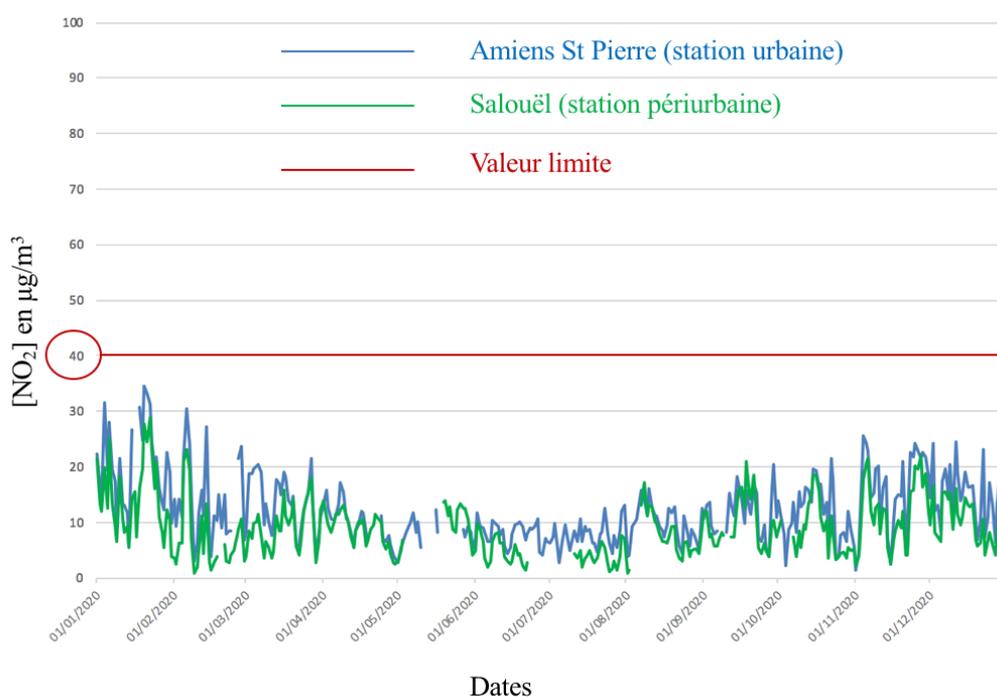


Figure 20 : représentation graphique annuelle des concentrations journalières en  $\text{NO}_2$  à Amiens (A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées)

### L'ozone :

Il n'y a pas de valeur limite pour l'ozone mais il existe des valeurs réglementaires dont l'objectif de qualité de 120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  en moyenne sur 8h glissantes. Au total en 2020 :

- Sur Amiens : **il n'y a pas eu d'épisode de pollution à l'ozone,**
- Sur la Somme : il y a eu deux épisodes de pollution à l'ozone le 09 août et le 11 août.

Les objectifs à long terme pour la protection de la santé et de la végétation n'ont pas été respectés.

Tableau 8 : Bilan des mesures en Ozone sur les stations Amiénoises en 2020.

	Concentration moyenne ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Moyenne maximale sur 8h glissantes ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
Station de Salouël (périurbaine)	47	87,6 (le 09/08/2020)
Station d'Amiens St Pierre (urbaine)	47	98,5 (le 12/08/2020)
<b>Valeurs réglementaires</b>	-	<b>120</b> à ne pas dépasser en moyenne journalière sur 8h glissantes

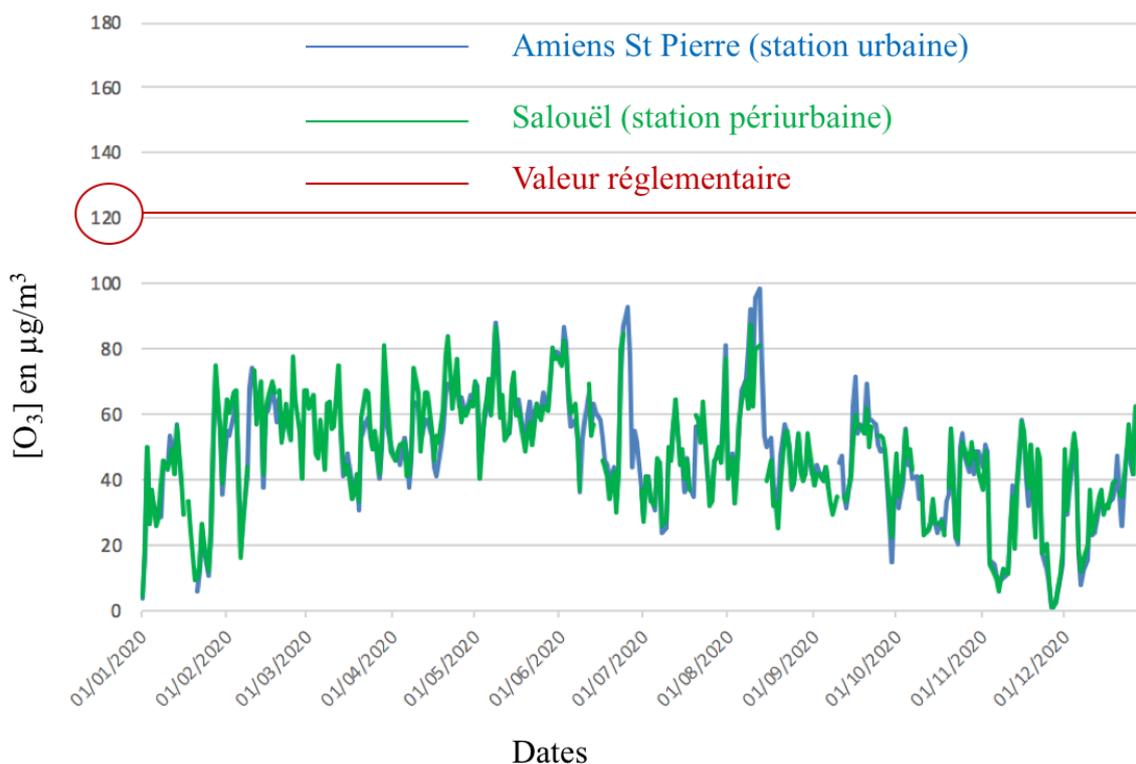


Figure 21 : Représentation graphique annuelle des concentrations journalières en Ozone à Amiens (A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées)

### Les PM10 :

Pour les PM10, le niveau d'information et de recommandation est de 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  et le niveau d'alerte de 80  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Au total en 2020 :

- Sur Amiens : **il y a eu un épisode de pollution en PM10 le 28/03/2021**,
- Sur la Somme : il y a eu deux épisodes de pollution en PM10 en mars, trois en avril, un en mai et un en août.

Tableau 9 : Bilan des mesures en PM10 sur les stations Amiénoises en 2020.

	Concentration moyenne ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Valeur horaire maximale ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	Nombre de jours où la moyenne journalière a été > 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Valeur journalière maximale ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )
Station de Salouël (périurbaine)	15	66 (le 20/04/2020)	1	52,8 (le 28/03/2020)
Station d'Amiens St Pierre (urbaine)	15	90 (le 09/04/2020)	0	42,7 (le 09/04/2020)
<b>Valeurs réglementaires</b>	<b>40</b> (valeur limite)	-	-	<b>50</b> A ne pas dépasser plus de 35 jours par an (valeur limite)

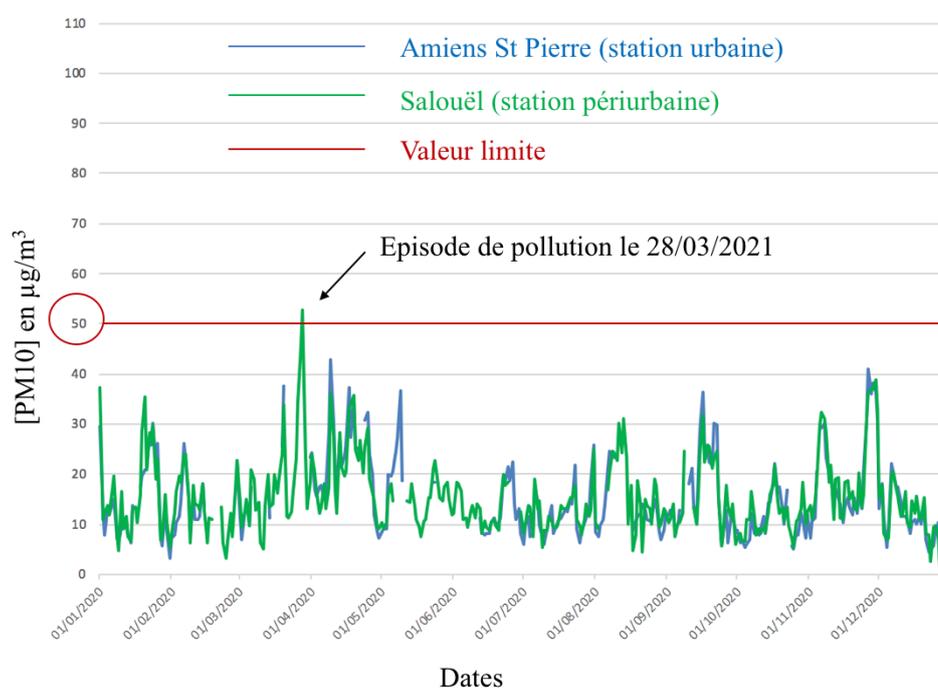


Figure 22 : représentation graphique annuelle des concentrations journalières en PM10 à Amiens.  
(A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées)

### Les PM 2,5 :

Pour les PM<sub>2,5</sub>, il n'existe pas de seuils pour les épisodes de pollution. Il existe une valeur limite de 25 µg/m<sup>3</sup> en moyenne annuelle. Au total en 2020

- Sur Amiens : il n'y a pas eu d'épisode de pollution en PM<sub>2,5</sub>

- Sur la Somme : il n'y a pas eu d'épisode de pollution en PM<sub>2,5</sub>

Toutefois, on observe sur Amiens des dépassements vis-à-vis des valeurs réglementaires mais pas en matière d'épisode de pollution.

Tableau 10 : Bilan des mesures en PM<sub>2,5</sub> sur les stations Amiénoises en 2020.

	Concentration moyenne (µg/m <sup>3</sup> )
Station Amiens 14 Juillet (trafic)	10
Valeurs réglementaires	25 (valeur limite)

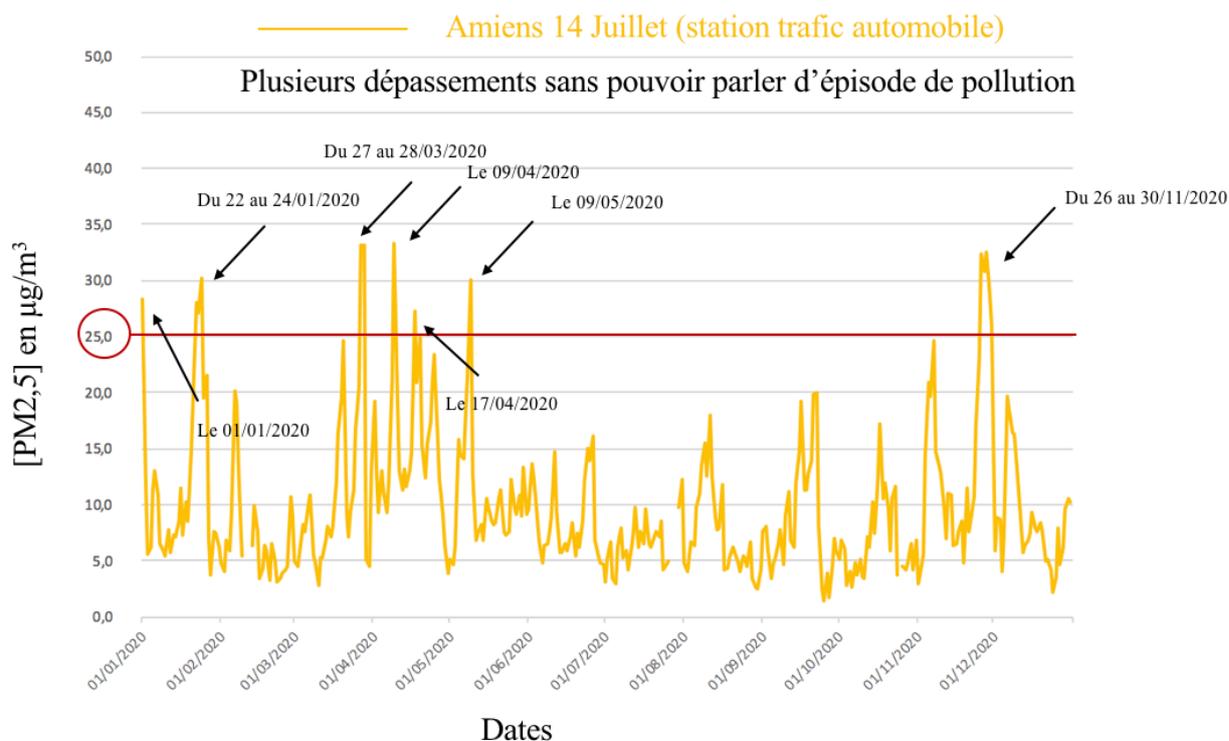


Figure 23 : Représentation graphique annuelle des concentrations journalières en PM<sub>2,5</sub> à Amiens.  
(A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées)

### Les particules ultra fines :

Pour les PUF, il n'existe pas de réglementation de leur concentration à l'heure actuelle.

Au total en 2020 sur Amiens, les concentrations moyennes mesurées sont de **5 121 particules/cm<sup>3</sup>**.

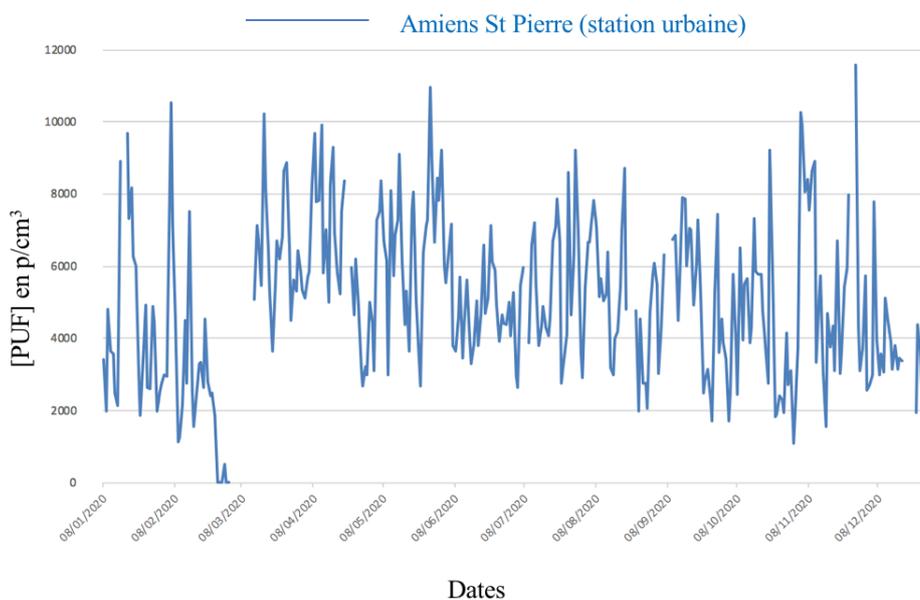


Figure 24 : représentation graphique annuelle des concentrations journalières des PUF à Amiens. (A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées notamment au mois de mars où est survenu un problème technique)

Si l'on étudie la taille des PUF, on remarque que les **fractions les plus fines** (20 à 50 nm) représentent 47 à 60% des PUF totales.

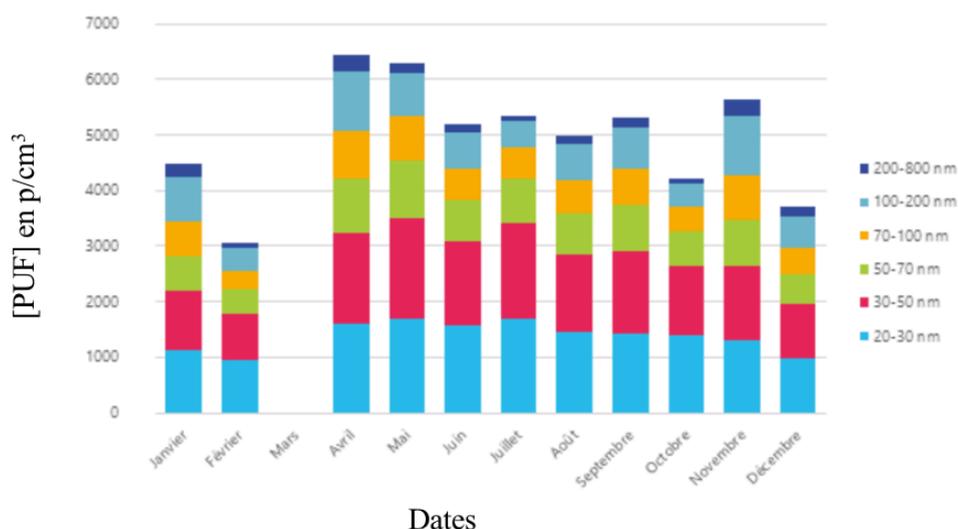


Figure 25 : représentation graphique annuelle des concentrations journalières des PUF en fonction de leur taille.

## Le black carbone :

Pour le BC, il n'existe pas de réglementation de sa concentration à l'heure actuelle.

Au total en 2020 sur Amiens, les concentrations moyennes mesurées sont de **0,873  $\mu\text{g}/\text{m}^3$**  ce qui représente environ 10% des PM<sub>2,5</sub>.

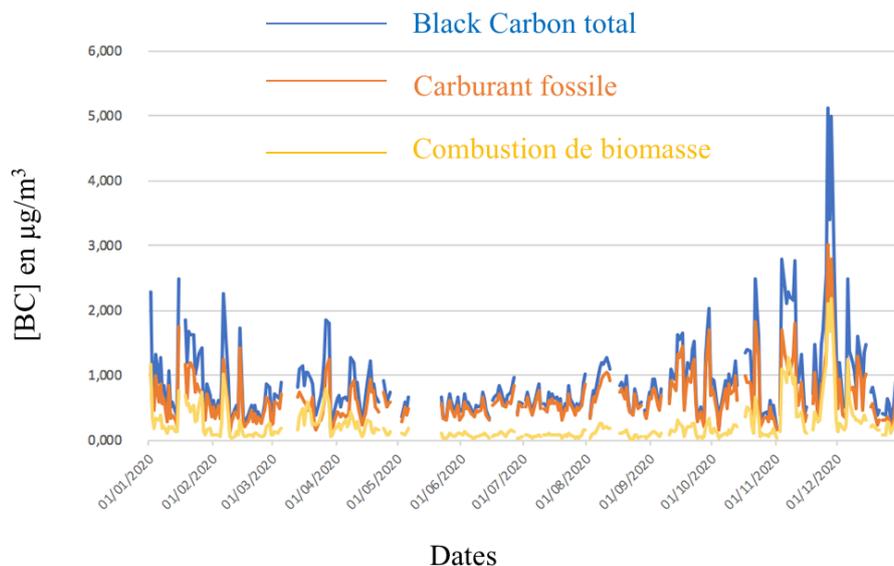


Figure 26 : représentation graphique annuelle des concentrations journalières en BC sur Amiens  
(A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées)

En 2020, **73%** du black Carbon est produit par la combustion du **carburant fossile** (trafic routier) et **27%** par la combustion de **biomasse** (chauffage au bois). La combustion de biomasse est plus importante en période froide (notamment en Novembre 2020) du fait d'une utilisation plus importante du chauffage à cette période. La combustion du carburant fossile est une source relativement stable durant toute l'année.

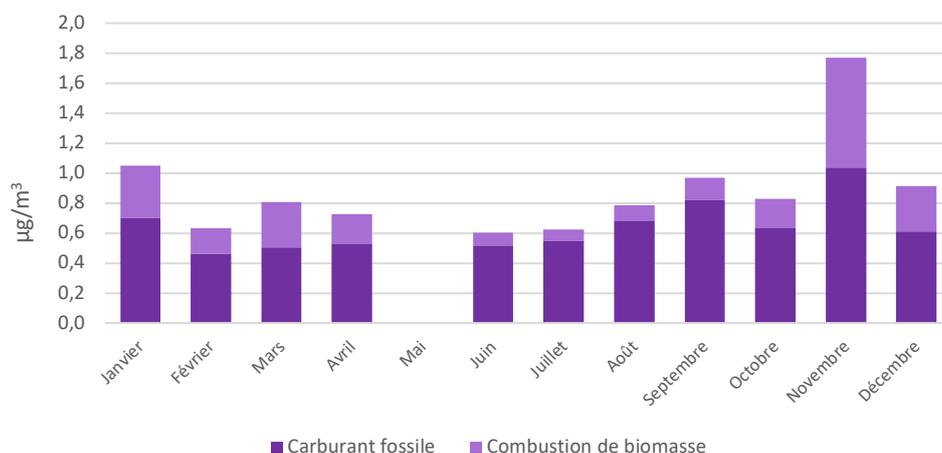


Figure 27 : représentation graphique annuelle des différentes sources mensuelles de BC sur Amiens en 2020.

### Les métaux lourds :

Au total, 35 métaux lourds ont pu être analysés. Nous avons décidé de présenter les principaux en les regroupant en plusieurs catégories :

- les métaux issus de l'**industrie** : l'arsenic, le césium, le manganèse et le fer,
- les métaux issus du **trafic** : le baryum, le cuivre, l'antimoine et l'étain,
- les métaux issus du **fioul lourd** : le nickel et le vanadium,
- les métaux issus des **poussières minérales** : le cadmium, l'aluminium et le titane.

Au total en 2020 sur Amiens, la concentration moyenne mesurée en métaux lourds est de **2,36  $\mu\text{g}/\text{m}^3$**  ce qui représente environ 16% des PM10.

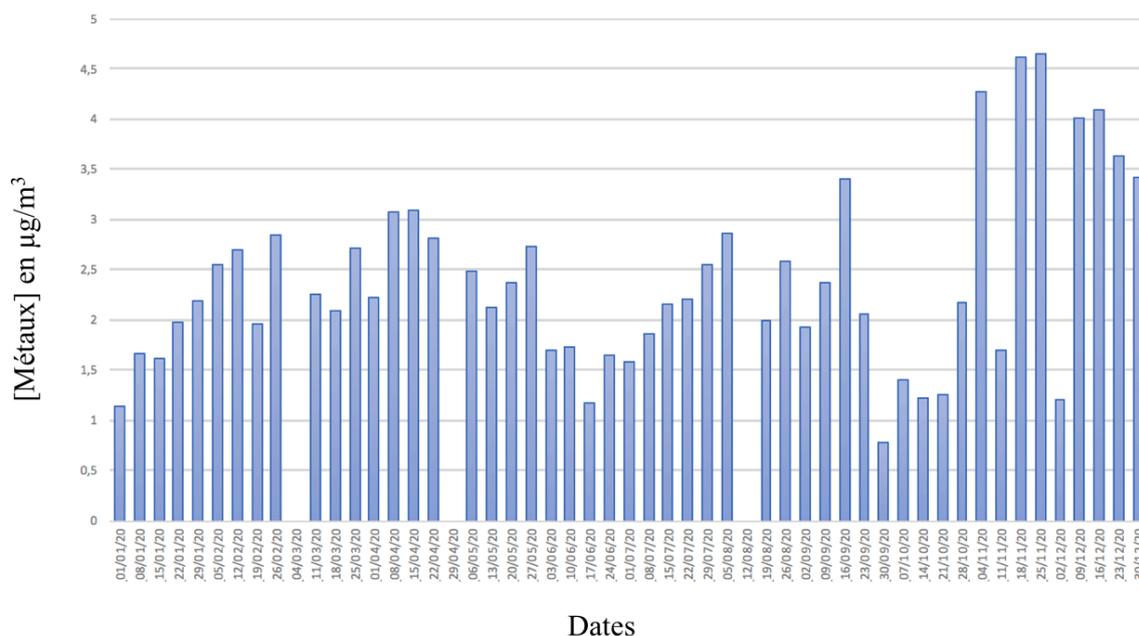


Figure 28 : représentation graphique annuelle des concentrations en métaux mensuelles sur Amiens en 2020

(A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées)

### Les pollens :

En 2020, la surveillance pollinique s'est déroulée du **29 janvier au 15 septembre** soit 31 semaines de mesure sur le capteur de Boves. Le nombre total de grains comptés est supérieur à 2019, de l'ordre de 30% avec **24 745 grammes/m<sup>3</sup>**.

Il y a eu 7 semaines à risque d'allergie élevé / très élevé d'allergies et 14 semaines à risque moyen d'allergies.

Les 3 principaux pollens étaient :

- les pollens de bouleaux (8 528 grammes/m<sup>3</sup>),
- les pollens d'urticacées (3 385 grammes/m<sup>3</sup>),
- les pollens de frênes (3 332 grammes/m<sup>3</sup>).

**Il y a eu deux pics de pollinisation :**

- un pic de pollens de bouleaux du 8 au 14 avril,
- un pic de pollens de graminées du 27 mai au 2 juin.

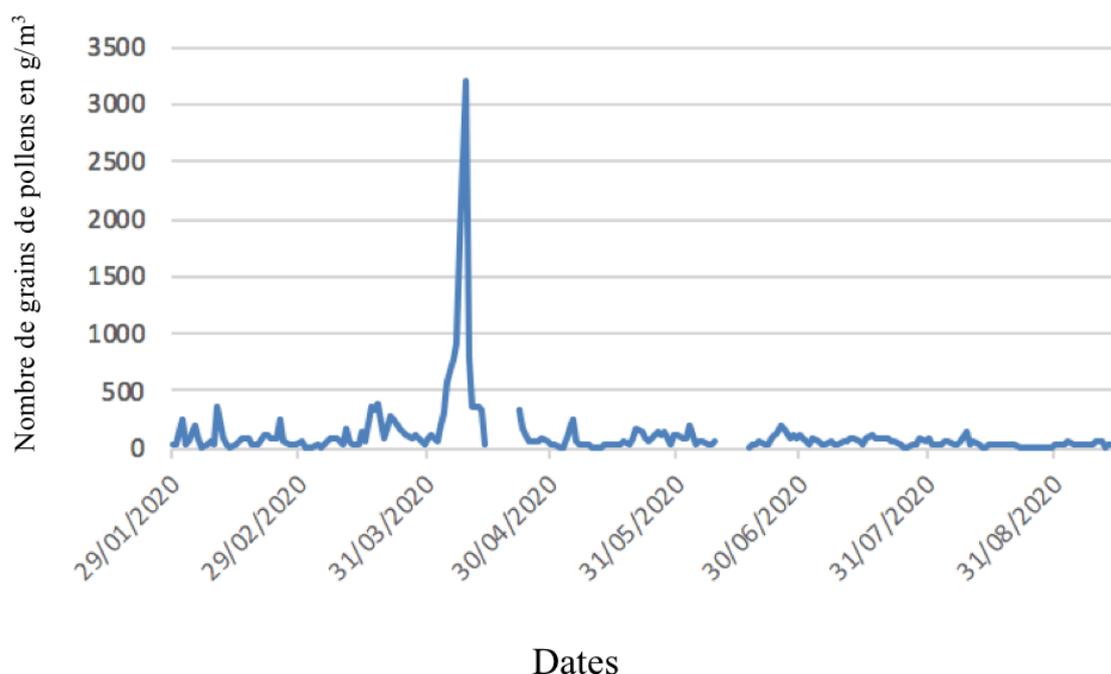


Figure 29 : représentation graphique annuelle des pollens, toutes espèces confondues  
(A noter qu'il existe des jours où les mesures n'ont pas pu être réalisées)

## 5. Mise en relation des résultats

**Objectif principal** : corréler les concentrations en particules ultrafines (PUF) en nombre par  $\text{cm}^3$  et le nombre quotidien d'exacerbations de BPCO.

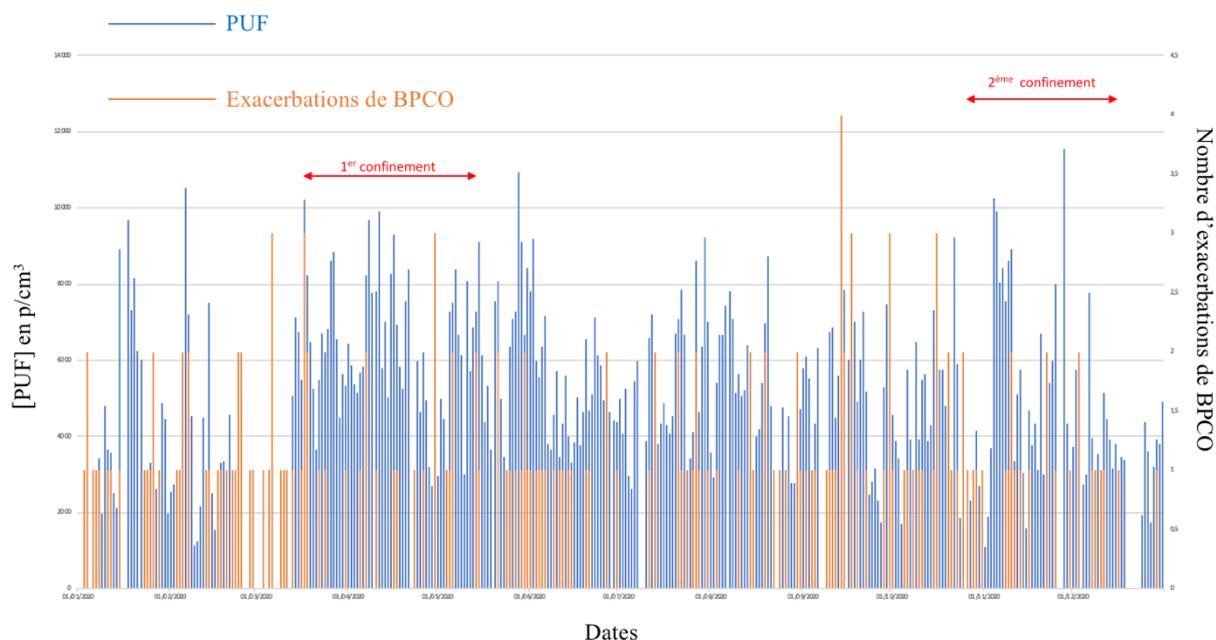


Figure 31 : représentation graphique des concentrations en PUF et des exacerbations de BPCO

**Objectif secondaire n°1** : corréler la composition chimique des particules via la concentration en métaux lourds et le nombre quotidien d'exacerbations de BPCO.

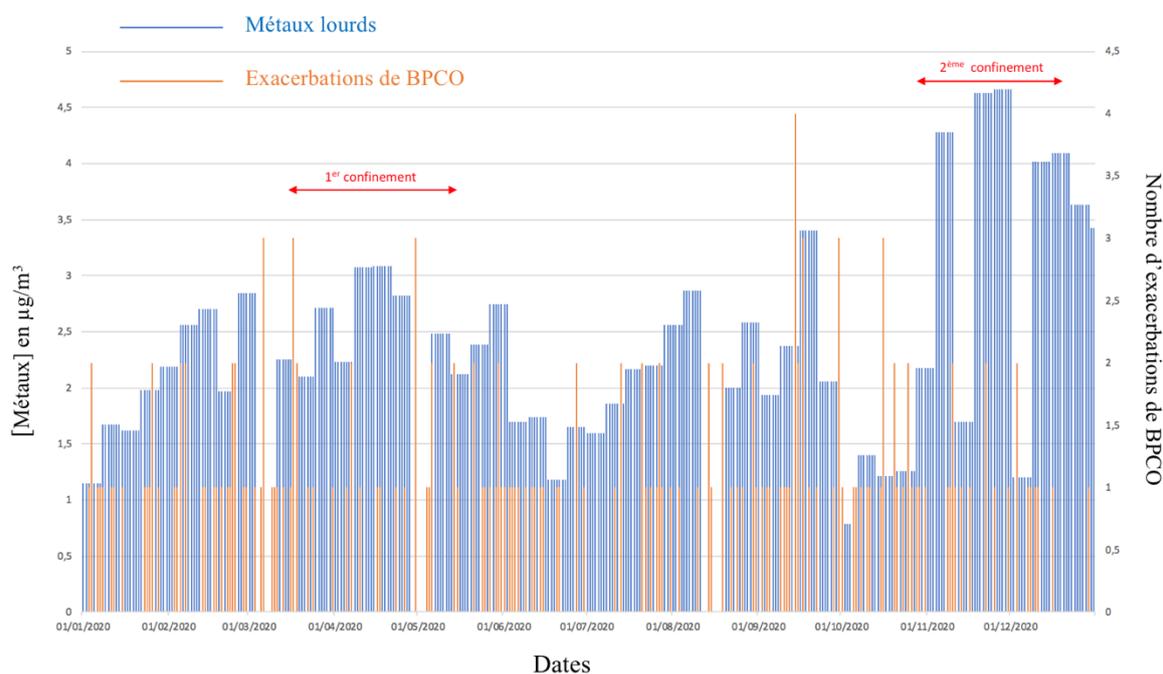


Figure 32 : représentation graphique des concentrations en métaux lourds et des exacerbations de BPCO

**Objectif secondaire 2** : corréler la source d'où proviennent ces particules (**combustion fossile** issue du trafic ou **combustion de la biomasse**) via la mesure du **Black Carbon** et le nombre quotidien d'exacerbations de BPCO.

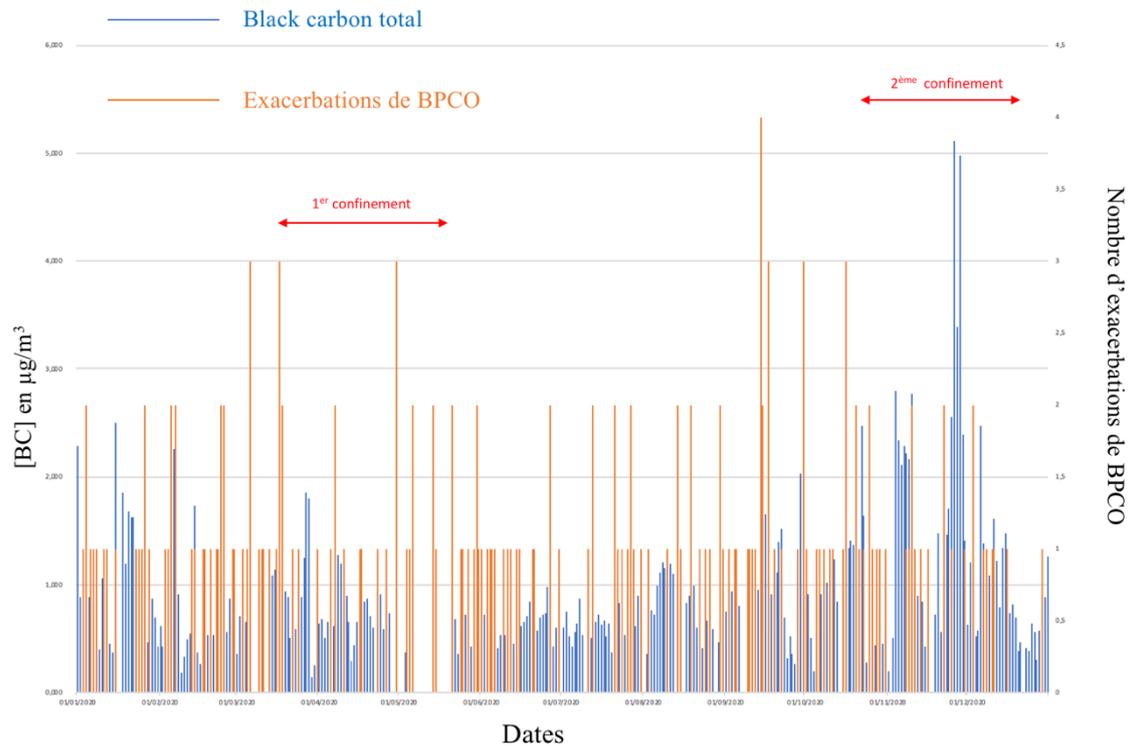


Figure 33 : représentation graphique des concentrations en black carbon total et des exacerbations de BPCO

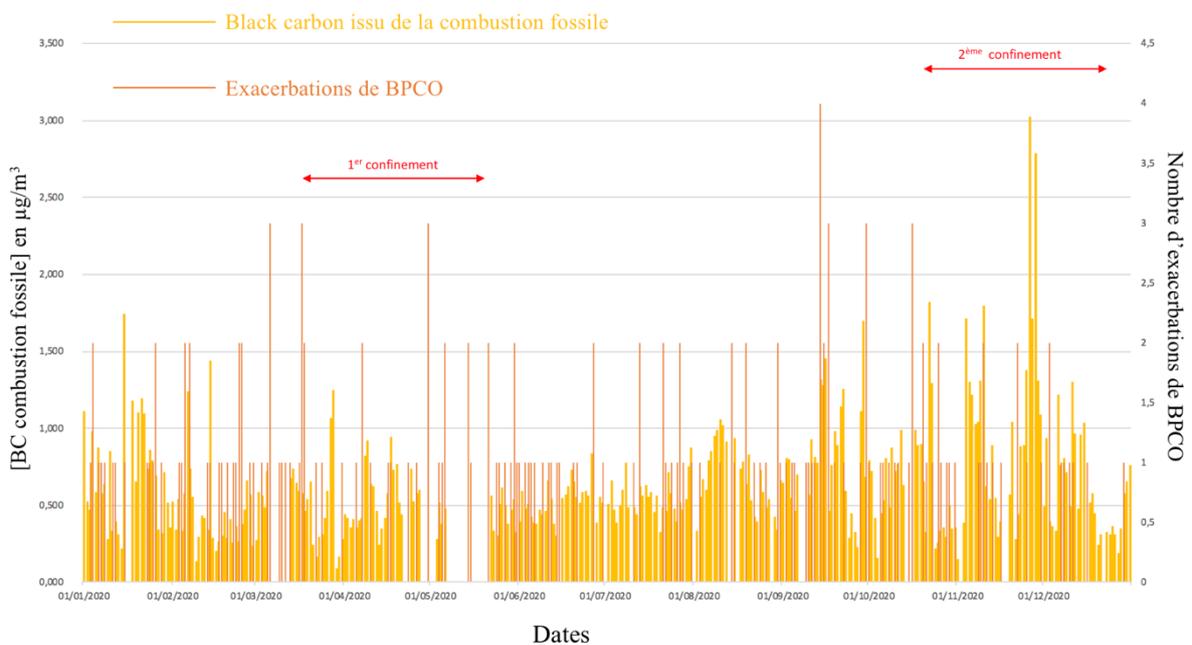


Figure 34 : représentation graphique des concentrations en black carbon total issu de la combustion fossile et des exacerbations de BPCO

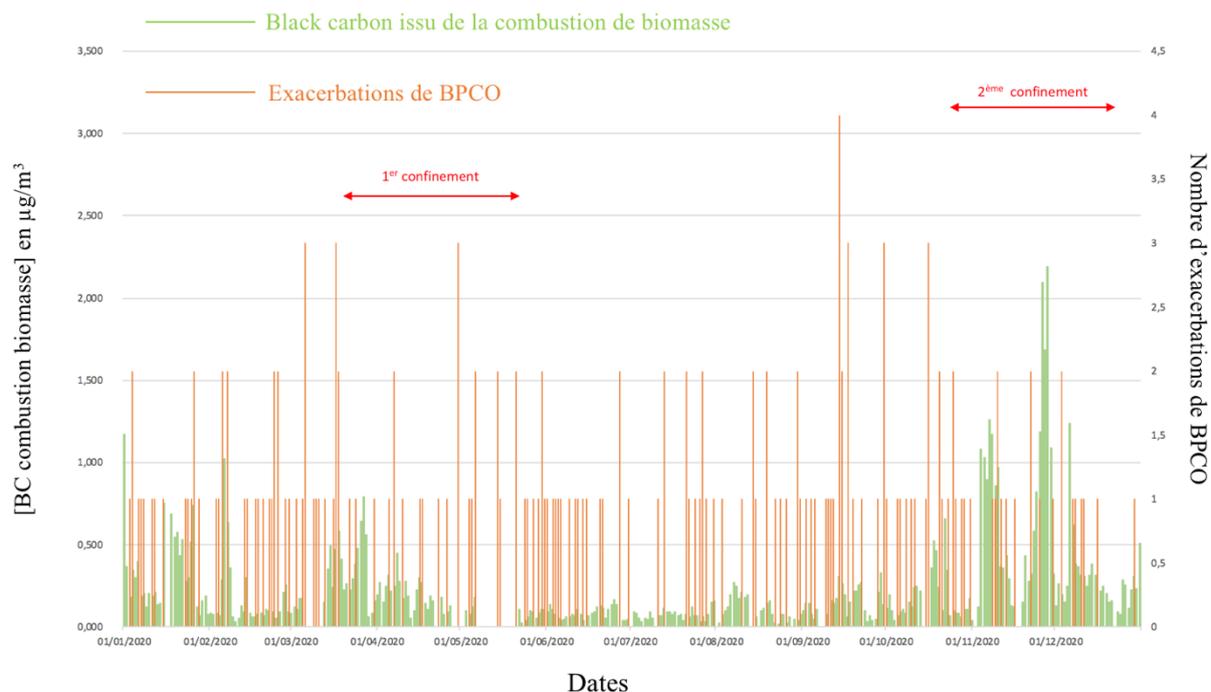


Figure 35 : représentation graphique des concentrations en black carbon total issu de la combustion de la biomasse et des exacerbations de BPCO

Il est difficile à partir des représentations graphiques de pouvoir trouver des corrélations entre les différents polluants atmosphériques et les exacerbations de BPCO.

Nous avons réalisé en annexe 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 des graphiques plus précis concernant certaines particules ultra fines (notamment celles dont la taille est inférieure à 50 nm) ainsi que certains métaux lourds pour lesquels les analyses statistiques mettent en valeur des liens.

## C. Analyse statistique

### 1. Modèle mathématique

Des analyses statistiques complémentaires ont été réalisées afin de prendre en compte ces différents résultats dans un modèle statistique.

#### a) Objectif principal : les PUF

Concernant notre objectif principal, l'analyse statistique **ne retrouve pas de lien significatif entre la concentration en particules ultra fines et les consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO**, quelle que soit la taille de ces particules même s'il semble exister une tendance en faveur d'un lien entre consultations aux urgences et les plus petites molécules (moins de 50 nm).

*Tableau 11* : Impact des PUF selon leur taille sur les passages aux urgences, en analyse multivariée incluant en plus des PUF : métaux lourds, black carbon, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, température, pollens et odeurs.

Taille des particules	p value
20-30 nm	p = 0,3504
30-50 nm	p = 0,2803
50-70 nm	p = 0,4106
70-100 nm	p = 0,5385
100-200 nm	p = 0,6608
> 200 nm	p = 0,7417

#### b) Objectif secondaire n°1 : les métaux lourds

Concernant notre 1<sup>er</sup> objectif secondaire, nous avons retrouvé des corrélations entre plusieurs métaux lourds :

- Le manganèse et le césium à plus de 90%,
- Le manganèse et le fer à plus de 90%,
- Le manganèse et l'aluminium à 87%,
- Le manganèse et le titane à 90%,
- Le manganèse et le vanadium à 87%,
- Le cuivre et l'étain à 80%,
- L'arsenic et l'antimoine à 80%.

Ainsi, nous avons pris en compte dans l'analyse : le manganèse, l'arsenic, le cuivre, le cadmium et le baryum et nous avons associé leurs résultats aux autres métaux qui leur sont corrélés. Nous n'avons pas pu analyser les valeurs du nickel qui étaient majoritairement en dessous du seuil de détection et donc non exploitables.

**Il existe un lien significatif entre la concentration de manganèse et les consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO au seuil de 5% avec  $p = 0,0342$ . L'augmentation d'une unité de manganèse augmente le nombre d'exacerbations de BPCO de 22% : RR 1,2 IC95% [1,02 – 1,48].**

Grâce aux corrélations mises en évidence entre les métaux entre eux, nous pouvons conclure qu'il existe également une corrélation entre le césium, le fer, le vanadium, l'aluminium, le titane et les consultations aux urgences pour exacerbation de BPCO.

De plus, il existe également un lien significatif mais avec une relation inverse pour le cadmium  $p = 0,0055$ , RR : 0,81 IC95% [0,7 – 0,94] et l'arsenic  $p = 0,0345$ , RR : 0,04 IC95% [0 – 0,8]. L'augmentation du cadmium et de l'arsenic est associée à une baisse du nombre d'exacerbations. Néanmoins, les taux les plus élevés de ces molécules survenaient au moment des périodes de confinement.

Grâce aux corrélations mises en évidence entre les métaux entre eux, nous pouvons conclure qu'il existe également une corrélation inverse entre l'antimoine (corrélé à l'arsenic) et les consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO.

**Enfin, concernant les autres métaux lourds, il n'y a pas de lien significatif entre leur concentration et les consultations aux urgences pour exacerbation de BPCO.** En effet, pour le baryum,  $p = 0,2134$ , RR : 1,17 IC95% 1,17 [0,91 – 1,51] et pour le cuivre  $p = 0,8887$ , RR : 1,01 IC95% [0,91 – 1,12].

Grâce aux corrélations mises en évidence entre les métaux entre eux, nous pouvons conclure qu'il n'existe pas de corrélation entre l'étain (corrélé au cuivre) et les consultations aux urgences pour exacerbation de BPCO.

Tableau 12 : Impact des métaux lourds sur le passage aux urgences, en analyse multivariée incluant en plus des métaux lourds : PUF, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, BC, température, pollens et odeurs.

Métaux lourds	p value	Réduction / augmentation relative [IC95%]
Manganèse césium fer vanadium aluminium titane	p = 0,0342	1,22 [1,02 – 1,48]
Cadmium	p = 0,0055	0,81 [0,7 – 0,94]
Arsenic antimoine	p = 0,0345	0,04 [0 – 0,8]
Baryum	p = 0,2134	1,17 [0,91 – 1,51]
Cuivre Etain	p = 0,8887	1,01 [0,91 – 1,12]

En vert : les variables statistiquement significatives avec une relation positive

En orange : les variables statistiquement significatives avec une relation négatives

En gris : les variables non statistiquement significatives

*c) Objectif secondaire n°2 : le black carbon*

Concernant notre 2ème objectif secondaire, **il n'existe pas de lien significatif entre les concentrations de black carbon, que ce soit la part fossile ou la part issue de la biomasse et le nombre de consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO.**

Tableau 13 : Impact de la combustion fossile et de la biomasse sur le passage aux urgences, en analyse multivariée incluant en plus de la combustion fossile et de la biomasse : métaux lourds, PUF, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, BC, température, pollens et odeurs.

Black carbon	P value	Réduction / augmentation relative [IC95%]
Combustion fossile	0,6395	1,16 [0,63 – 2,13]
Combustion de biomasse	0,4451	0,8 [0,45 – 1,41]

#### *d) Autres données*

**Concernant les données classiques, il n'y a pas de lien significatif** entre les concentrations en dioxyde d'azote ( $p = 0,2608$ ), en ozone ( $p = 0,5575$ ), en PM10 ( $p = 0,9840$ ) et en PM2,5 ( $p = 0,6147$ ) avec le nombre de consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO.

Enfin, la température présente une tendance non loin du seuil de significativité avec  $p = 0,0634$ , RR : 1,04 IC95% [1 – 1,08] signifiant que l'augmentation d'un degré Celsius de la température augmente de 4% le nombre d'exacerbations de BPCO (RR=1,04 IC95% [1 – 1,08]).

## **2. Modélisation**

#### *a) Description*

Concernant la pollution atmosphérique, le but de la modélisation est de simuler les phénomènes que l'on ne peut ni observer ni mesurer. Ainsi, la modélisation de la dispersion des polluants atmosphériques consiste à transformer sous forme d'algorithmes les réactions se produisant dans l'atmosphère afin de les refléter au mieux.

Parmi les 110 patients de notre étude, tous nous ont fourni une adresse de domicile :

- 96 patients habitent la Somme
- 7 patients habitent l'Oise
- 1 patient habite au Nord
- 3 patients habitent le Pas-de-Calais
- 3 patients habitent la Seine-Maritime

Nous avons pu effectuer la modélisation pour les patients habitant la région Hauts-de-France avec un zoom sur le territoire Amiénois.

## b) Le dioxyde d'azote

Au sein du territoire Amiénois, le principal contributeur d'oxydes d'azote est le secteur des transports, responsable de 63% des émissions. Du fait d'un temps de vie court dans l'atmosphère, les concentrations à proximité des sources d'émissions sont plus élevées.

La carte en figure 36 illustre le fait que les patients les plus exposés résident à proximité ou au sein de l'agglomération Amiénoise, le long des axes routiers à circulation dense (exemple du patient 01-049 exposé à 25,4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de dioxyde d'azote sur l'année à Amiens). A l'inverse, les patients résidant en périphérie et en campagne sont moins exposés (exemple du patient 01-048 exposé à 8,3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de dioxyde d'azote sur l'année à Moreuil).

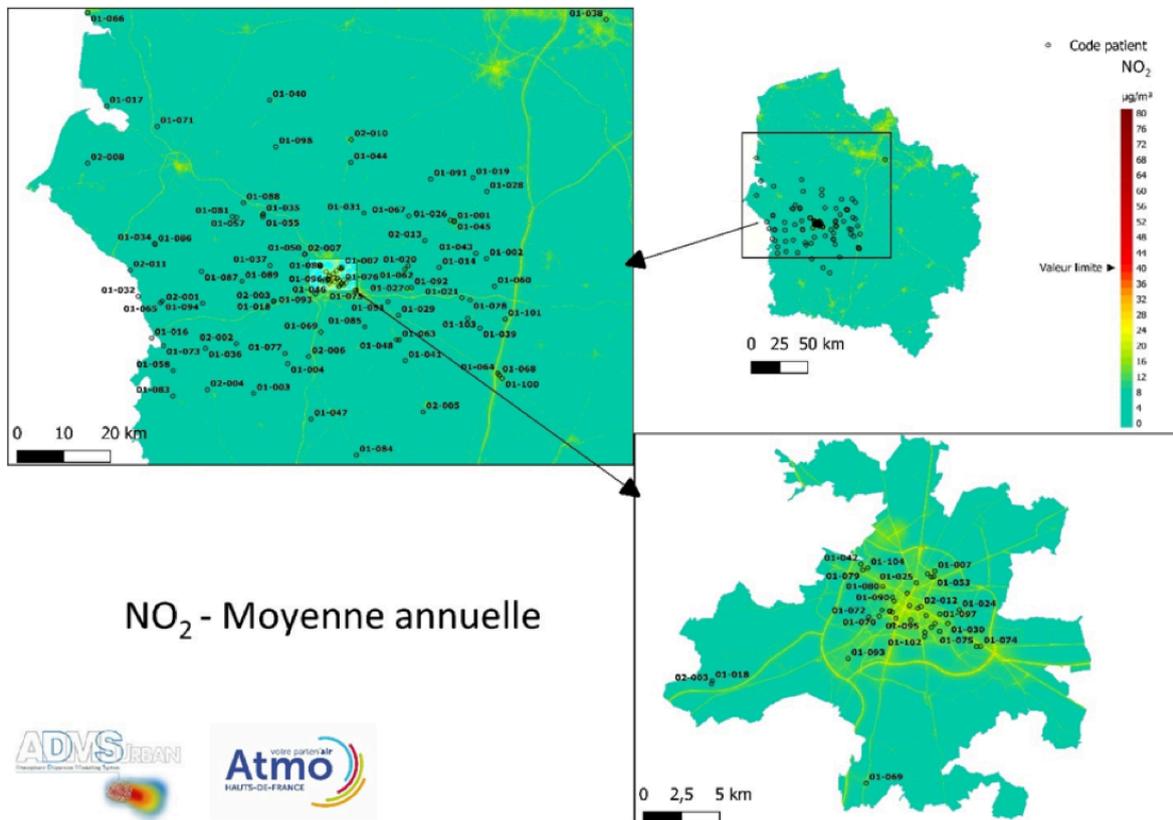


Figure 36 : carte de modélisation sur le territoire Amiénois avec localisation des patients et concentrations en dioxyde d'azote à leurs adresses.

### c) L'ozone

En 2020, le territoire amiénois a fait partie des territoires les moins touchés par les fortes concentrations en ozone de la région. A l'inverse du dioxyde d'azote, les patients les plus exposés sont ceux qui habitent dans les zones périphériques. Ceci s'explique par le fait que l'ozone est un polluant secondaire formé par des réactions entre le NO<sub>2</sub> et les COV sous l'effet du rayonnement solaire et des fortes températures. Avec une durée de vie de l'ordre de quelques jours, il peut être transporté sur de longues distances et les valeurs maximales ne sont donc pas observées à proximité des sources mais plutôt en retrait à l'extérieur des zones urbaines.

La carte en figure 37 illustre le fait que les patients les plus exposés aux concentrations élevées se situaient dans les zones périphériques et rurales (exemple du patient 01-038 exposé à 18,7 µg/m<sup>3</sup> d'ozone sur l'année à Waziers) alors que les patients vivant dans les zones urbaines ont été moins touchés (exemple du patient 02-012 exposé à 8,9 µg/m<sup>3</sup> d'ozone sur l'année à Amiens).

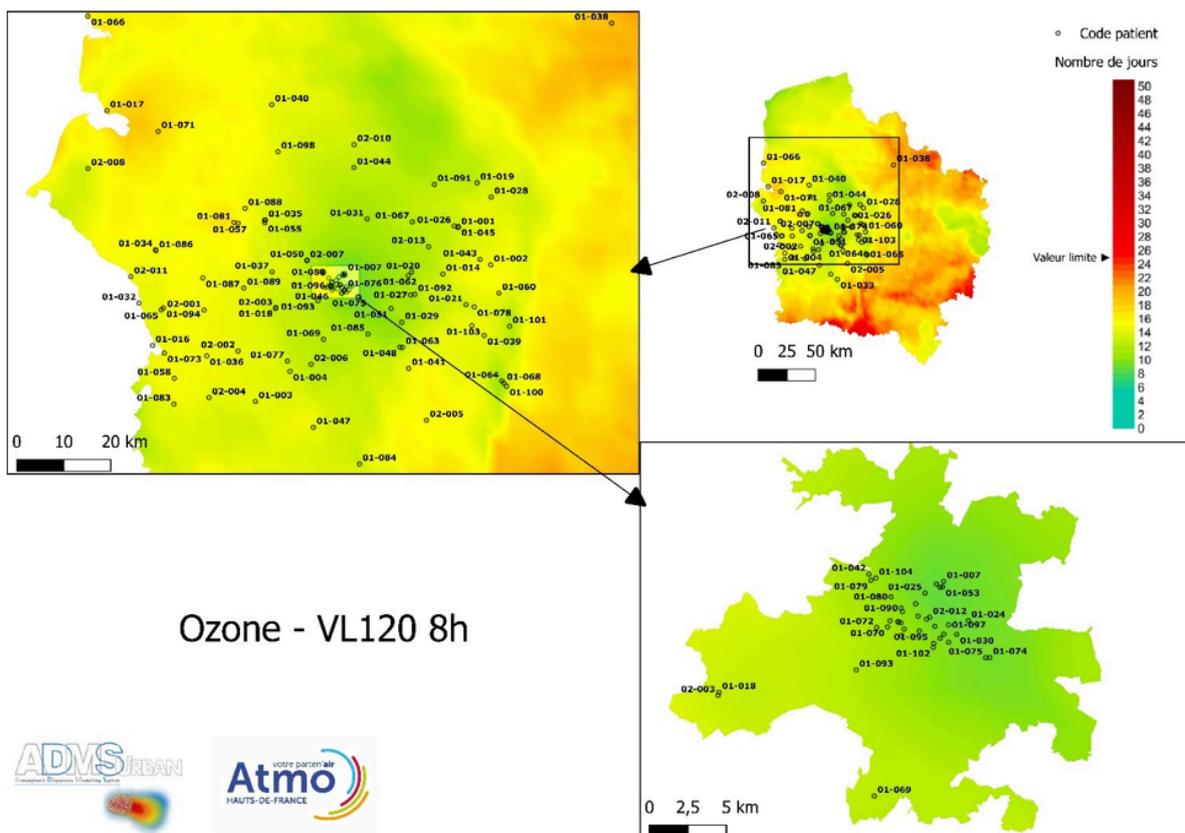


Figure 37 : carte de modélisation sur le territoire Amiénois avec localisation des patients et concentrations en ozone à leurs adresses.

#### d) Particules PM10

Sur le territoire Amiénois, le principal émetteur de particules PM10 est le résidentiel tertiaire avec 32% puis les transports et le secteur agricole avec 28%. En zone urbaine, les patients sont exposés à ces différentes sources alors qu'en périphérique, les patients sont plus exposés au secteur résidentiel tertiaire.

La carte en figure 38 illustre le fait qu'en zone urbaine, les patients étaient plus exposés par le résidentiel tertiaire et les transports (exemple du patient 01-049 exposé à 20,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de PM10 sur l'année à Amiens) alors qu'en zone périphérique, les patients étaient plus exposés au résidentiel tertiaire (exemple du patient 01-003 exposé à 14,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  de PM10 sur l'année à Conteville).

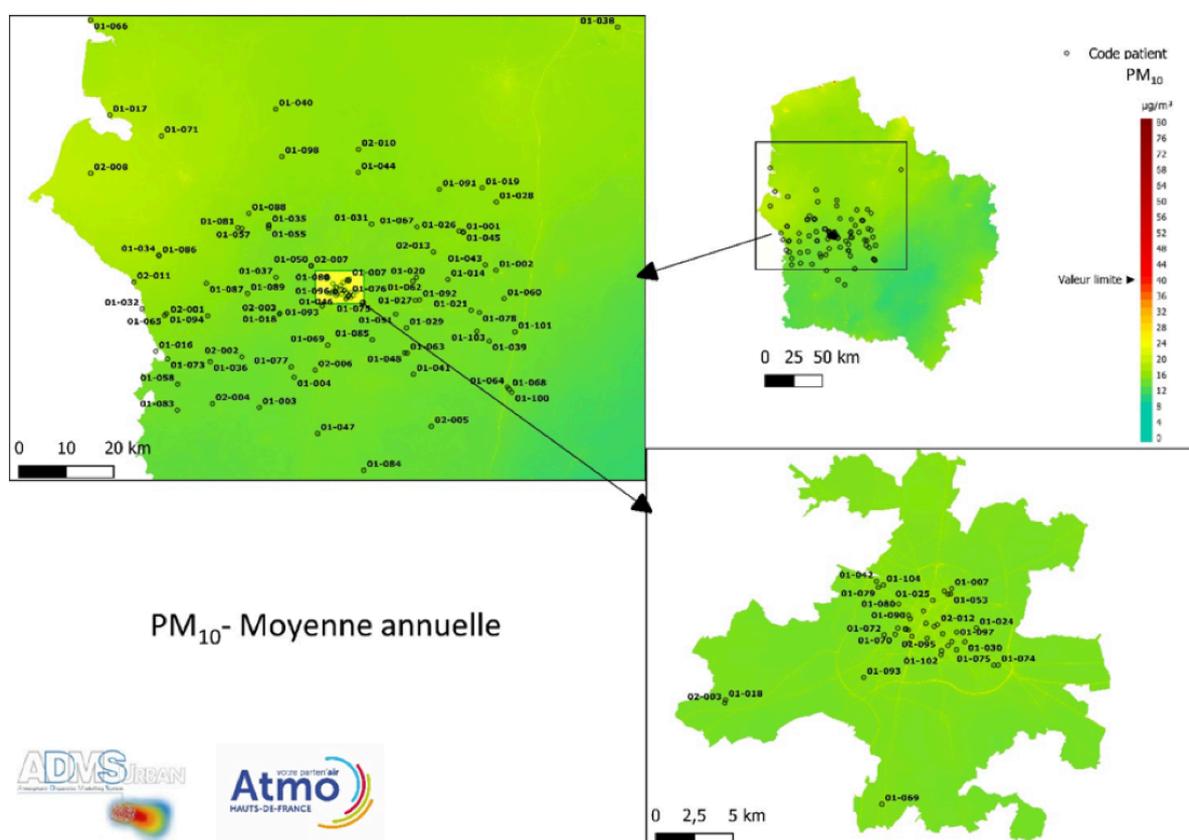


Figure 38 : carte de modélisation sur le territoire Amiénois avec localisation des patients et concentrations en particules PM10 à leurs adresses.

e) *Particules PM<sub>2,5</sub>*

Au sein du territoire Amiénois, le principal secteur émetteur de particules PM<sub>2,5</sub> est le résidentiel tertiaire avec 47% suivi par les transports avec 29%. Les patients les plus exposés vivaient en zone urbaine.

La carte en figure 39 illustre le fait que les patients les plus exposés se situaient en zone urbaine (exemple du patient 01-049 avec une exposition de 10,8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  sur l'année à Amiens) mais aussi en zone périphérique pour l'un d'entre eux à proximité d'une source d'émissions résidentielles (exemple du patient 01-038 avec une exposition de 11,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  sur l'année à Waziers). Les patients vivant plus en périphérie étaient moins exposés (exemple des patients 01-058, 02-002 et 02-004 avec une exposition de 8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  sur l'année à Romescamps, Blangy-sous-Poix et Sarnois).

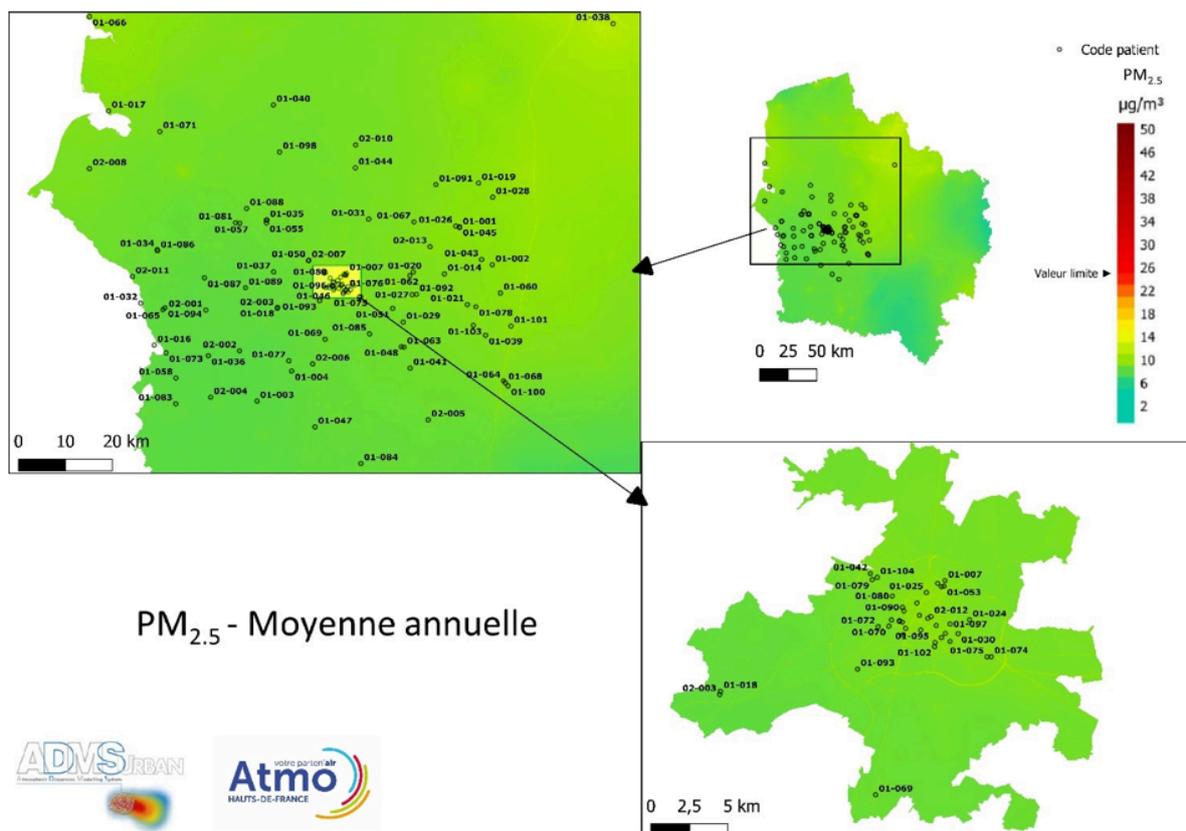


Figure 39 : carte de modélisation sur le territoire Amiénois avec localisation des patients et concentrations en particules PM<sub>2,5</sub> à leurs adresses.

## **IV. Discussion**

### **A. Intérêt de notre étude**

Cette étude BePoPi s'inscrit dans la suite de l'étude Pollu BPCO et s'intéresse à l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé des patients BPCO de la Picardie.

Elle nous a permis de réaliser de nouveau un partenariat avec Atmo Hauts-de-France et ainsi d'enrichir nos connaissances sur la pollution et de nous sensibiliser à ce sujet.

Les analyses graphiques montrent que l'année 2020 a été marquée sur la région Amiénoise par un faible nombre d'épisodes de pollution probablement dû au fait que les polluants atmosphériques ont tendance à diminuer ces dernières années mais aussi à cause de la pandémie à Covid-19 et des confinements.

Les analyses statistiques montrent une relation significative positive entre l'augmentation des concentrations de certains métaux lourds : le manganèse, le césium, le fer, le vanadium, l'aluminium et le titane et les consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO.

Ces résultats sont concordants avec plusieurs études qui ont démontré la toxicité de ces métaux lourds in vitro. Ces derniers entraînent une inflammation et un stress oxydant au niveau des cellules respiratoires pouvant être à l'origine de maladie telles que la BPCO et provoquer des épisodes d'exacerbations. (23)

Ces métaux sont produits entre autres par l'industrie. Il serait donc intéressant, si ces données sont confirmées de rechercher des moyens de diminuer leur émission.

Les analyses statistiques montrent également une relation significative mais négative entre la baisse de la concentration de certains métaux lourds : le cadmium, l'arsenic et l'antimoine et les consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO. Néanmoins, il faut vraiment prendre en compte les variations des taux en fonction des confinements : ces molécules ont leur taux le plus élevé lors des périodes de confinement. Pendant ces périodes, les patients BPCO sont très peu sortis et ont donc été très peu exposés aux polluants extérieurs. Ainsi, même si certaines molécules, notamment cadmium, arsenic et antimoine avaient des taux élevés, ils n'y ont pas été exposés. C'est la principale hypothèse pour expliquer la relation inverse entre ces molécules et les exacerbations de BPCO.

Par ailleurs, des études ont montré que le cadmium entraînait des conséquences sur la santé respiratoire avec une augmentation des mécanismes inflammatoires et du stress oxydant

pouvant favoriser le développement d'un emphysème et de troubles ventilatoires obstructifs ainsi que des épisodes d'exacerbation. (24) (25)

De plus, il existe une tendance non loin de la significativité entre l'augmentation de la température et les consultations aux urgences pour exacerbations de BPCO.

Ceci est en accord avec ce qui est retrouvé dans différentes études. En effet, les changements climatiques actuels avec l'augmentation des températures entraînent des effets directs sur le système respiratoire avec une augmentation des exacerbations de BPCO, de la mortalité mais aussi des effets indirects via l'interaction avec les polluants atmosphériques. (26)

Enfin, aucune corrélation n'a été retrouvée concernant les particules ultrafines (même s'il existe une tendance pour les plus petites), les autres métaux lourds, le black carbon et les données classiques (NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, PM10 et PM<sub>2,5</sub>) et les exacerbations de BPCO.

Pour les PUF, une des limites d'interprétation est l'absence de données en mars du fait d'un problème technique. Ainsi, on note en mars un pic de PM10 et des taux élevés de PM<sub>2,5</sub> donc logiquement une élévation des PUF (même s'il est impossible de savoir quelles molécules ont fortement augmenté à cette période). Ainsi, peut-être qu'avec les données de mars, ce qui apparaît ici comme une tendance pourrait être un lien significatif entre PUF et exacerbations de BPCO.

En effet, différentes études retrouvent bien un lien entre les concentrations en particules ultra fines et les conséquences respiratoires notamment chez les patients BPCO du fait de leur taille permettant une pénétration plus profonde au sein du système respiratoire et ainsi des dommages plus étendus. (27)

La modélisation nous a permis de mettre en évidence qu'en fonction du lieu d'habitation, l'exposition des patients aux particules extérieures pouvait être différente. Cependant, il existe aussi une exposition aux polluants à l'intérieur des domiciles qui est différente entre chaque patient et qui peut avoir des conséquences sur la santé notamment respiratoire. Les données des conseillers en environnement sur l'importance de la pollution intérieure des patients ayant eu plusieurs exacerbations sera donc importante également dans l'interprétation de nos données.

Une méta analyse réalisée récemment montre qu'il existe un lien significatif entre la pollution intérieure due à la combustion de biomasse et le risque de développer une BPCO. Ce risque est plus élevé en Afrique, en Asie, en Amérique du Sud, en Europe et en Amérique du Nord. (28)

## **B. Forces de notre étude**

L'une des forces de notre étude est son caractère prospectif qui nous a permis d'établir un rapport temporel entre l'exposition à la pollution atmosphérique et les épisodes d'exacerbation de BPCO.

Une autre force de notre étude est son caractère multicentrique qui nous a permis d'obtenir une plus grande représentativité de la population des patients BPCO en travaillant sur deux sites différents qui correspondent aux deux seuls centres ayant des urgences sur Amiens métropole.

De plus, le fait que notre étude ait été réalisée sur une durée d'un an nous a permis d'inclure un grand nombre de patients, de prendre en compte des facteurs confondants saisonniers (par exemple les pollens) et de prendre en compte la variation des polluants atmosphériques sur l'année (par exemple la prépondérance de l'ozone l'été, du Black Carbon issu de la biomasse l'hiver ...).

De même, le fait de ne conserver que les patients ayant eu une exacerbation sans facteur déclenchant retrouvé (exclusion des exacerbations sur infections documentées (bactériennes, grippe, covid...), des exacerbations sur poussée d'insuffisance cardiaque, de pneumothorax... rend notre population « homogène » et nous permet d'éliminer un certain nombre de facteurs de confusion.

Enfin, la pollution atmosphérique est un sujet d'actualité et travailler sur cette étude nous a permis de nous rendre compte de l'impact que cela représente pour notre santé et notre environnement. Nous avons pu grâce à nos recherches et notre partenariat avec Atmo Hauts-de-France découvrir l'existence d'outils pédagogiques tels que des sites et jeux en ligne, des vidéos, des parcours découverte ou des pièces de théâtre qui permettent de s'informer sur la pollution atmosphérique et d'adopter les bons gestes. Il s'agit de ressources que nous pourrions partager avec nos patients. (11)

## C. Limites de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites liées à l'existence de biais.

### **Nous avons retrouvé des biais de sélection :**

- Nous n'avons pas pris en compte les patients présentant une exacerbation de BPCO et ne consultant pas aux urgences. Ces derniers vont chez leur médecin traitant. Cependant le fait d'inclure les patients se présentant aux urgences permet de prendre en compte les exacerbations qui sont les plus graves.
- Malgré le recueil des patients qui s'est voulu le plus exhaustif possible, il y a certainement des patients qui n'ont pas été repérés car nous ne pouvions pas être présents 24h/24 dans les structures d'accueil des urgences.
- Nous avons mis en place des critères d'exclusion sélectifs avec l'exclusion total de 88 patients. Certains facteurs d'exclusion comme les infections sont généralement considérés comme des exacerbations de BPCO. Le fait d'avoir été sélectif ne nous permet pas de comparer exactement cette étude avec PolluBPCO. Par contre, elle permet d'éliminer un certain nombre de facteurs confondants et de mieux appréhender le lien entre exacerbation de BPCO et pollution.

### **Nous avons également retrouvé des biais de mesure :**

- Les différentes stations de mesure d'Atmo Hauts-de-France n'ont pas pu fonctionner tous les jours pour la mesure de tous les polluants qui nous intéressaient pour notre étude. Certaines mesures manquantes auraient pu faire l'objet d'épisodes de pollution et nous empêcher de faire un lien avec les exacerbations de BPCO.
- Il y a notamment eu un problème technique sur le recueil des PUF en mars, période de pic de consultation pour exacerbations.

### **Enfin, nous avons retrouvé des biais de confusion :**

- Le nombre d'épisodes de pollution en Hauts-de-France a fortement diminué en 2020 avec 11 épisodes (28 jours) contre 23 épisodes (51 jours) en 2019. L'année 2020 a été marquée en France par la baisse ponctuelle des niveaux de pollution et cela a eu pour conséquences des bénéfices non négligeables pour la santé

avec environ 2 300 décès évités. (29) Les effets bénéfiques observés concernent majoritairement les effets à long terme (développement des pathologies) et dans une moindre mesure les effets à court terme (décompensation de pathologies préexistantes). Ainsi avec des épisodes de pollution moins nombreux, il est plus difficile de montrer une corrélation avec les effets délétères sur la santé notamment les exacerbations de BPCO.

- La pollution intérieure au sein du domicile des patients peut également entraîner un biais pour notre étude puisque les patients ne sont pas exposés aux mêmes polluants. Ce paramètre est cependant difficile à prendre en compte. Afin de se rendre compte de cette pollution, nous avons demandé pour les patients exacerbateurs fréquents, le passage d'un conseiller médical en environnement intérieur (CMEI).
  
- La pandémie à Covid-19 a eu un impact majeur sur notre étude. En effet, du fait des confinements et notamment du premier qui a été plus respecté que le deuxième, le trafic automobile a nettement diminué et cela a eu pour conséquence une diminution des concentrations en dioxyde d'azote dans l'air évitant ainsi en France 1 200 décès. (29)  
De plus, les émissions en PM10 et PM2,5 ont diminué mais de manière moins marquée et l'interprétation de ces résultats est délicate du fait de la multitude des sources d'émissions.
  
- La pandémie à Covid-19 a également influencé la venue des patients aux urgences. En effet, les patients BPCO ont eu peur de venir dans une structure hospitalière, d'être en contact avec le virus et ont préféré consulter leur médecin traitant. De plus, les patients BPCO, sensibilisés au fait qu'ils étaient une population à haut risque de formes sévères d'infection sont a priori restés confinés chez eux et ont donc été moins exposés à la pollution. Généralement, les mois de novembre et décembre sont ceux où les patients BPCO consultent le plus aux urgences pour exacerbation de BPCO. Or dans notre étude, il s'agit des mois où il y a eu le moins de passages du fait du 2<sup>ème</sup> confinement.  
Ceci a pu ainsi modifier notre recueil du nombre de passages aux urgences pour exacerbation de BPCO.

Il est à noter qu'il existe plusieurs liens entre la pollution atmosphérique et l'infection à Covid-19.

Le premier lien est un lien positif, à savoir le rôle du confinement sur la pollution avec notamment une diminution des différents polluants atmosphériques avec une diminution des conséquences néfastes sur la santé.

Le deuxième lien est un lien négatif. Il s'agit du fait que la pollution atmosphérique pourrait avoir un rôle dans la propagation du virus. Une étude chinoise menée de Janvier à Février 2020 montre une association significative entre l'augmentation des concentrations en PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> et O<sub>3</sub> et le risque de développer une infection à Covid-19. (30) De même, une étude Italienne menée à Lombardy durant la période où l'infection a le plus touchée le pays montre que des épisodes de pollution aux PM<sub>10</sub> avaient eu lieu quelques jours auparavant. (31) D'autres études vont même jusqu'à décrire un lien entre infections sévères à Covid-19 et pollution. (32) Les différentes hypothèses émises sont d'une part une altération du système de défenses par la pollution atmosphérique avec notamment une inflammation chronique, une production de mucus excessive et une dysfonction ciliaire menant à un affaiblissement du système immunitaire et d'autre part à une liaison du virus avec les particules en suspension entraînant sa persistance dans l'air pendant plusieurs heures voire plusieurs jours et une augmentation de sa diffusion. (33) (34)

#### **D. Impacts de notre étude**

Les résultats de notre étude montrent et ce malgré les difficultés et les « biais » liés majoritairement à la pandémie à Covid-19 qu'il existe des liens entre certains polluants et les pics d'exacerbations. Il serait maintenant intéressant de refaire cette étude hors période pandémique, en se focalisant notamment sur les métaux mais également sur les PUF pour lesquelles on suspecte un impact fort chez nos patients, impact n'ayant pas pu être démontré dans cette étude.

Nous pouvons souligner que lors de cette période particulière, on note une diminution des pics de pollution et en parallèle une diminution des consultations pour exacerbations de BPCO. Bien entendu, les causes de cette diminution de consultation est probablement multifactorielle et nécessite des études complémentaires.

Le fait de s'intéresser à ce sujet nous a permis de sensibiliser la population sur la qualité de l'air. Ainsi, nous avons pu sensibiliser les patients, leur famille, les médecins et d'autres professionnels de santé.

A plus grande échelle, la mise en évidence d'un lien entre les pics de pollution et les hospitalisations pour exacerbation de BPCO pourrait être un bon élément pour la prise de décision des pouvoirs publics afin d'améliorer la qualité de l'air. Cela pourrait être un moteur afin d'enrichir les connaissances sur ce sujet, de renforcer et moderniser les dispositifs de surveillance et de mettre en place des outils d'aide à la décision. Il faudra en particulier se focaliser sur les moyens de limiter l'émission de métaux lourds.

De plus, grâce à cette étude, nous avons pu faire passer un CMEI (conseiller médical en environnement intérieur) au domicile des patients exacerbateurs fréquents après avoir recueilli leur accord. Cette intervention va permettre de rechercher des facteurs déclenchants environnementaux et de mettre en place des mesures d'éviction et de prévention afin d'améliorer leur santé respiratoire.

De même grâce à cette étude, nous allons élaborer un flyer afin d'informer les patients BPCO de l'impact de la qualité de l'air sur leur maladie. Cela sera aussi l'occasion de les inciter à agir pour améliorer la qualité de l'air afin d'améliorer leur santé notamment respiratoire.

Enfin, il pourrait être envisagé avec l'aide d'Atmo Hauts-de-France d'informer les patients BPCO les plus fragiles de la survenue de pics de pollution via le site internet d'Atmo ou via une application afin qu'ils puissent mettre en œuvre des mesures de protection individuelle pour limiter le risque d'exacerbation. Ces mesures pourraient consister :

- A renforcer l'éducation thérapeutique lors des épisodes de pollution,
- A limiter les sorties en extérieur lors des épisodes de pollution,
- A limiter les émissions individuelles de polluants lors des épisodes de pollution.

## V. Conclusion

Nous pouvons conclure avec cette étude que les données sont en faveur d'une corrélation entre certains polluants et les pics d'exacerbation de BPCO. Ceci reste à nuancer puisque l'année pendant laquelle nous avons réalisé cette étude a été particulièrement impactée par la pandémie à Covid-19.

Il pourrait être utile de mener d'autres travaux avec Atmo Hauts-de-France pour confirmer ces résultats en se focalisant sur les métaux lourds et les PUF. Il pourrait également être utile de s'intéresser à la qualité de l'air intérieur du domicile des patients. Ceci permettrait d'affiner et d'améliorer nos connaissances des liens qui existent entre pollution et BPCO et de mettre en place des mesures pour améliorer la santé respiratoire de nos patients.

## Références bibliographiques

1. CEP. Collège des enseignants de pneumologie, 7<sup>ème</sup> édition, S-éditions, 2021.
2. SPF - Santé publique France [en ligne]. Saint-Maurice : santé publique France [consulté le 03/03/2021]. Mis à jour le 27 juin 2019. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr>
3. INSERM - Institut national de la santé et de la recherche médicale [en ligne]. Paris : institut national de la santé et de la recherche médicale [consulté le 03/03/2021]. Mis à jour le 19 juin 2020. Disponible sur <http://www.inserm.fr>
4. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008 ; 31(4) : 869-73.
5. Couper D, LaVange LM, Han M, Barr RG, Bleecker E, Hoffman EA, et al. Design of the Subpopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study (SPIROMICS) : Table 1. *Thorax*. 2014 ; 69(5) : 492-5.
6. Guerreiro I, Soccac PM. COPD and phenotypes. *Rev Med Suisse*. 2019 ; 15(671) : 2082-6.
7. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, Garnica R de JA, Botnaru V, Siafakas N. “Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes : a state-of-the-art.” *Pulmonology*. 2020 ; 26(2) : 95-100.
8. Zysman M, Ribeiro Baptista B, Soumagne T, Marques da Silva V, Martin C, Thibault de Menonville C, et al. Optimisation du traitement médicamenteux des patients atteints de BPCO en état stable. Position de la Société de pneumologie de langue française. Actualisation 2021. *Rev Mal Respir*. 2021 ; 38(5) : 539-61.
9. Mal H, Bunel V, Marceau A, Dombret MC, Debray MP, Crestani B. Réduction de volume pulmonaire endoscopique dans l'emphysème. *Rev Mal Respir*. 2019 ; 36(7) : 880-8.
10. Falque L, Gheerbrant H, Saint-Raymond C, Quétant S, Camara B, Briault A, et al. Sélection des candidats à la transplantation pulmonaire en France en 2019. *Rev Mal Respir*. 2019 ; 36(4) : 508-18.
11. Atmo - Atmo Hauts-de-France [en ligne]. Douai : Atmo Hauts-de-France [consulté le 24/03/2021]. Mis à jour le 06 septembre 2021. Disponible sur <https://www.atmo-hdf.fr>.
12. Caillaud D, Annesi-Maesano I, Bourin A, Chinet T, Colette A, De Blay F, et al. La pollution atmosphérique et ses effets sur la santé respiratoire en France. Document d'experts du Groupe Pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) de la Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev Mal Respir*. 2019 ; 36(10) : 1150-83.
13. Simon I, Charpin D. Fluctuations des taux de polluants atmosphériques et symptômes respiratoires en population générale. *Rev Mal Respir*. 2010 ; 27(6) : 625-38.

14. Kubesch NJ, de Nazelle A, Westerdahl D, Martinez D, Carrasco-Turigas G, Bouso L, et al. Respiratory and inflammatory responses to short-term exposure to traffic-related air pollution with and without moderate physical activity. *Occup Environ Med.* 2015 ; 72(4) : 284-93.
15. Shah ASV, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, et al. Short term exposure to air pollution and stroke : systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2015 ; h1295.
16. Song Q, Christiani D, Xiaorong Wang, Ren J. The Global Contribution of Outdoor Air Pollution to the Incidence, Prevalence, Mortality and Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2014 ; 11(11) : 11822-32.
17. Li J, Sun S, Tang R, Qiu H, Huang Q, Mason T, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations : a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 ; 11 : 3079-91.
18. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Sanyal S, Didier M, Carton Z, et al. Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax.* 2018 ; 73(2) : 145-50.
19. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR, Mills IC, Walton HA. Epidemiological time series studies of PM<sub>2.5</sub> and daily mortality and hospital admissions : a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2014 ; 69(7) : 660-5.
20. Medina S. *Aphekom, improving knowledge and communication for decision making on air pollution and health in Europe.* Saint-Maurice : InVS, 2011.
21. Shin S, Bai L, Burnett RT, Kwong JC, Hystad P, van Donkelaar A, et al. Air Pollution as a Risk Factor for Incident COPD and Asthma : 15-Year Population-Based Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 ; rccm .201909 - 1744OC.
22. Weppe F. *Impact de la qualité de l'air sur les exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive dans la Somme : PolluBPCO.* Thèse de médecine. Université Picardie ; 2019, 69p.
23. Yuan Y, Wu Y, Ge X, Nie D, Wang M, Zhou H, et al. In vitro toxicity evaluation of heavy metals in urban air particulate matter on human lung epithelial cells. *Sci Total Environ.* 2019 ; 678 : 301-8.
24. Kim WJ, Lee CY. Environmental exposures and chronic obstructive pulmonary disease. *Mol Cell Toxicol.* 2017 ; 13(3) : 251-5.
25. Rokadia HK, Agarwal S. Serum Heavy Metals and Obstructive Lung Disease. *Chest.* 2013 ; 143(2) : 388-97.
26. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis.* 2016 ; 13(3) : 372-9.
27. Fireman Klein E, Adir Y, Krencel A, Peri R, Vasserman B, Fireman E, et al. Ultrafine particles in airways : a novel marker of COPD exacerbation risk and inflammatory status. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019 ; Volume 14 : 557-64.

28. Pathak U, Gupta NC, Suri JC. Risk of COPD due to indoor air pollution from biomass cooking fuel : a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Health Res.* 2020 ; 30(1) : 75-88.
29. SPF - Santé publique France [en ligne]. Saint-Maurice : santé publique France [consulté le 94/08//2021]. Mis à jour le 14 avril 2021. Disponible sur <http://www.santepubliquefrance.fr>
30. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection : Evidence from China. *Sci Total Environ.* 2020 ; 727 : 138704.
31. Bontempi E. First data analysis about possible COVID-19 virus airborne diffusion due to air particulate matter (PM) : The case of Lombardy (Italy). *Environ Res.* 2020 ; 186 : 109639.
32. Conticini E, Frediani B, Caro D. Can atmospheric pollution be considered a co-factor in extremely high level of SARS-CoV-2 lethality in Northern Italy? *Environ Pollut.* 2020 ; 261:114465.
33. Martelletti L, Martelletti P. Air Pollution and the Novel Covid-19 Disease : a Putative Disease Risk Factor. *SN Compr Clin Med.* 2020 ; 2(4) : 383-7.
34. SanJuan-Reyes S, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H. COVID-19 in the environment. *Chemosphere.* 2021 ; 263 : 127973.

## Annexes

### Annexe 1 : Lettre d'information destinée aux patients

PI2019\_843\_0008

Note d'Information – v1.1 du 17/05/2019

N°ID-RCB : 2019-A00294-53

#### FORMULAIRE D'INFORMATION POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE DE TYPE 3

<b>Evaluation de l'effet de la pollution atmosphérique sur les exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) dans la région Hauts-de-France : projet BePoPi</b>	
Protocole No : PI2019_843_0008	N° ID-RCB : 2019-A00294-53
<b>Promoteur</b> : CHU Amiens-Picardie 80054 Amiens Cedex 1	<b>Investigateur Coordonnateur</b> : Dr Basille Damien Service de pneumologie CHU Amiens-Picardie
INVESTIGATEUR en charge du patient : .....	

Madame, Monsieur,

Vous avez été pris en charge aux urgences de ..... pour exacerbation de BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive).

Le Docteur ..... vous propose de participer à une recherche impliquant la personne humaine de type 3 dont le CHU Amiens-Picardie est le promoteur.

Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez- pas lui à poser toutes les questions que vous jugerez utiles.

Votre décision de participer à l'étude est entièrement volontaire. Votre refus de participation n'influencera pas la qualité des soins qui vous seront prodigués dans le cadre de votre prise en charge.

#### **1. Pourquoi cette recherche ?**

Plusieurs études montrent un lien potentiel entre qualité de l'air et BPCO (bronchopneumopathie chronique obstructive).

En effet, le médecin qui vous a pris en charge pense que vous faites une aggravation de cette maladie appelée Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive. Ces épisodes plus ou moins fréquents invalidant pour vous ou vos symptômes du quotidien sont augmentés (augmentation de la quantité de crachats, changement de couleurs des crachats, augmentation de votre essoufflement ou augmentation de votre toux) sont des symptômes d'exacerbation et peuvent être liés à différentes causes dont la pollution atmosphérique.

Une première étude réalisée sur Amiens a retrouvé un lien entre pollution de l'air et risque d'aggravation de votre maladie. Nous souhaiterions démontrer que le niveau de pollution « toxique » pour vous est probablement plus bas que le seuil actuellement retenu pour les autorités. D'autre part, nous aimerions démontrer que certains polluants sont plus toxiques que d'autres pour votre santé et que ces polluants pourrait avoir un impact négatif sur votre fonction respiratoire et donc potentiellement augmenter votre risque d'être hospitalisé.

#### **2. Quel est l'objectif de cette recherche ?**

Nous souhaitons voir si le jour où vous vous êtes présentés aux Urgences et les quelques jours qui ont précédé quelle était la qualité de l'air notamment en terme de particules (quantité, type de polluants) ou d'ozone. Nous souhaitons ainsi pouvoir essayer de mettre en corrélation les consultations voire hospitalisations aux Urgences pour aggravation transitoire de la Broncho-Pneumopathie Obstructive Chronique avec la qualité de l'air.

### **3. Comment va se dérouler cette recherche ?**

Cette recherche se déroulera auprès des patients se présentant aux Urgences du CHU Amiens-Picardie, du CHRU de Lille et de la clinique de l'Europe d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2020. Il sera proposé à tous les patients qui, comme vous, ont une aggravation de leur Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive c'est-à-dire une aggravation de leurs symptômes respiratoires (toux, crachats, essoufflements) pour analyser la qualité de leur air le jour de la présentation aux Urgences et dans les jours précédents.

Pour cela nous aurons besoin de connaître votre commune ou quartier de domicile et éventuellement de travail, ainsi que le diagnostic final posé par votre médecin et la nécessité ou non que vous soyez hospitalisé. Ces informations seront bien entendu anonymisées et l'objectif n'est que de corréler tout cela à la qualité de l'air.

### **4. Qui peut participer ?**

Tous les patients qui se présentent aux Urgences du CHU Amiens-Picardie, du CHRU de Lille et de la clinique de l'Europe d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2020 qu'ils nécessitent ou non une hospitalisation, s'ils présentent une aggravation de leurs symptômes et qu'ils ont une BPCO probable ou confirmée.

### **5. Que vous demandera-t-on ?**

Seront recueillis auprès de vous votre quartier ou village de domicile ainsi que votre lieu de travail pour connaître les endroits où vous avez passé principalement du temps dans les jours qui ont précédé votre consultation aux Urgences.

Seront également conservées les données sur votre maladie respiratoire et le diagnostic final porté par le médecin des Urgences ou le pneumologue.

Enfin, nous recueillerons le fait que vous ayez eu besoin d'être hospitalisé ou pas.

Cette étude est une recherche non interventionnelle pour laquelle le comité de protection des personnes (CPP) Ile-de-France X a émis un avis favorable le 26/06/2019. Ce type d'étude est encadré par des textes de loi qui précisent que seule votre non-opposition est recherchée. Sans réponse négative de votre part, vos données seront codifiées et utilisées pour les besoins de la recherche.

### **6. Quels sont vos droits ?**

Dans le cadre de la recherche à laquelle le CHU Amiens-Picardie vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles sera mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche. Ces données seront traitées de manière confidentielle et codifiées par un identifiant numérique et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

#### **Confidentialité, recueil et utilisation des données Recueil et utilisation des données (données codées)**

Dans le cadre de l'étude à laquelle le Dr Basille vous propose de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre l'analyse des résultats de la recherche.

A cette fin, les données médicales et personnelles vous concernant nécessaires à l'étude et notamment des données relatives à vos habitudes de vie et comportements ou votre qualité de vie seront collectées par le médecin investigateur.

Ces données seront identifiées par un numéro de code sans votre nom. Seul le médecin investigateur et son équipe pourra faire le lien entre vos données codées, vous et votre dossier médical.

Les données ainsi codées, seront ensuite utilisées pour l'évaluation scientifique de cette étude et sauf opposition de votre part pourront être utilisées pour d'autres études (actuelles ou futures) portant sur le même produit, une condition médicale identique ou similaire ou toute autre étude jugée pertinente.

Vos données codées pourront être consultées par les Autorités de santé (Agences du médicament française, européenne ou des Etats-Unis par exemple) et toute autre personne requise par la loi, pour vérifier la bonne conduite de cette étude.

Les données collectées pourront être utilisées dans des publications. Cependant, elles resteront codées, sans que jamais votre nom n'apparaisse dans un rapport d'étude ou une publication.

#### Accès à votre dossier médical

Pendant l'étude, votre dossier médical, mentionnant votre identité, sera utilisé par le médecin investigateur et son équipe de manière habituelle.

En signant ce consentement, vous autorisez un personnel qualifié et autorisé par le promoteur, les personnes ou sociétés agissant pour son compte, partenaires ou les représentants des Autorités de santé françaises ou étrangères, à consulter votre dossier médical, pour vérifier l'exactitude des données codées collectées dans le cadre de cette étude. Toutes ces personnes étant soumises au secret professionnel, les informations vous concernant resteront confidentielles.

#### Droits d'accès et de rectification de vos données

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (loi du 6 janvier 1978 modifiée) et du Règlement Européen 2016/679 du 27 avril 2016, vous disposez d'un droit d'accès, de portabilité, de rectification, d'effacement et de limitation des données vous concernant.

Le CHU Amiens-Picardie est le responsable de traitement au sens du Règlement Européen 2016/679, puisqu'il détermine les finalités et les moyens du traitement des données dans le cadre de cette étude. L'article 9 de ce règlement lui permet de traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et d'être traitées dans le cadre de cette étude. L'exercice de ce droit entraîne l'arrêt de la participation à l'essai.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Cependant, certaines des informations vous concernant pourraient n'être disponibles qu'en fin d'étude.

Ces droits s'exercent auprès du médecin investigateur qui vous suit dans le cadre de cette étude ou du Délégué à la Protection des Données du CHU Amiens-Picardie (dpo@chu-amiens.fr). Vous pouvez en discuter avec lui.

Pour toute réclamation relative au traitement de vos données de santé, vous pouvez saisir la CNIL. Suivi des données après arrêt des traitements et / ou de l'étude. Vous avez le droit de porter réclamation auprès de la CNIL en vous rendant sur le site suivant : <https://www.cnil.fr/fr/webform/adresser-une-plainte>.

#### Suivi des données après arrêt des traitements et /ou de l'étude

Si votre participation à cette étude est terminée, que la décision ait été prise par vous-même ou par le médecin investigateur, les données précédemment recueillies dans le cadre de l'étude continueront à être utilisées pour les besoins de l'étude, sauf opposition de votre part. En signant le consentement vous autorisez le médecin investigateur ou un membre de son équipe à vous contacter pour vous demander de revenir en visite ou de réaliser des examens supplémentaires pour l'évaluation scientifique de l'étude.

Dans le cas où vous vous retirez explicitement de l'étude, aucune donnée supplémentaire ne sera recueillie à l'exception des données de suivi. Ces données seront conservées pendant cinq ans après la

fin de la recherche à laquelle vous avez participé. Elles feront ensuite l'objet d'un archivage sur support papier ou informatique pour une durée conforme à la réglementation en vigueur.

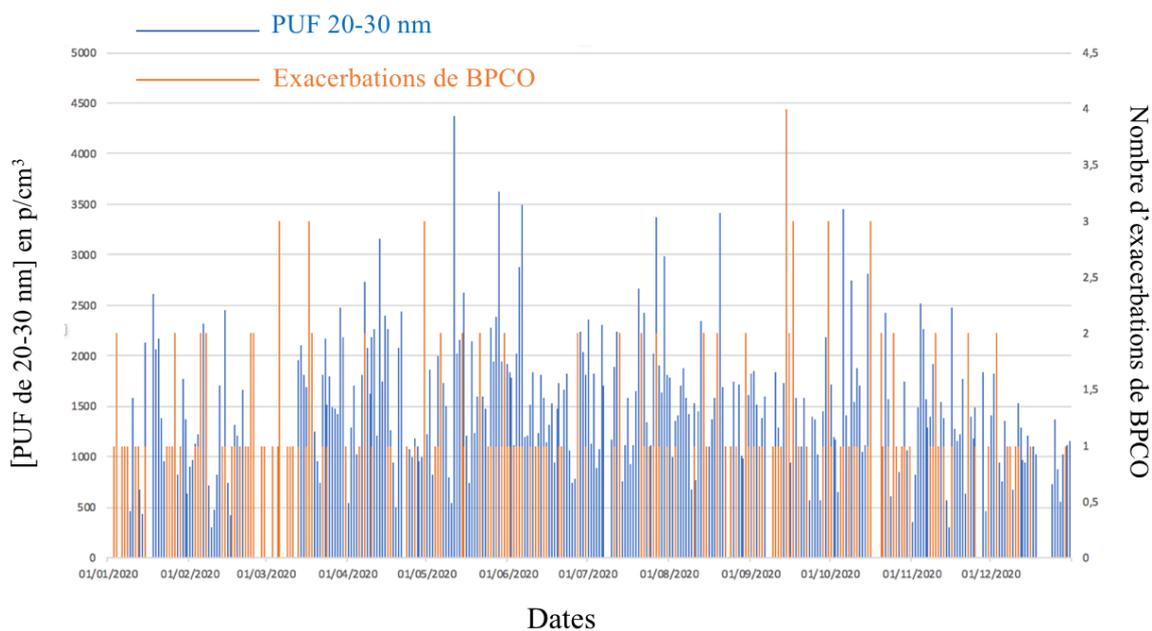
A l'issue de la recherche, si vous le souhaitez, vous pourrez être informé des résultats globaux de cette recherche.

Ce document vous appartient. Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Il vous sera possible de poser ces questions à tout moment, avant et en cours d'étude.

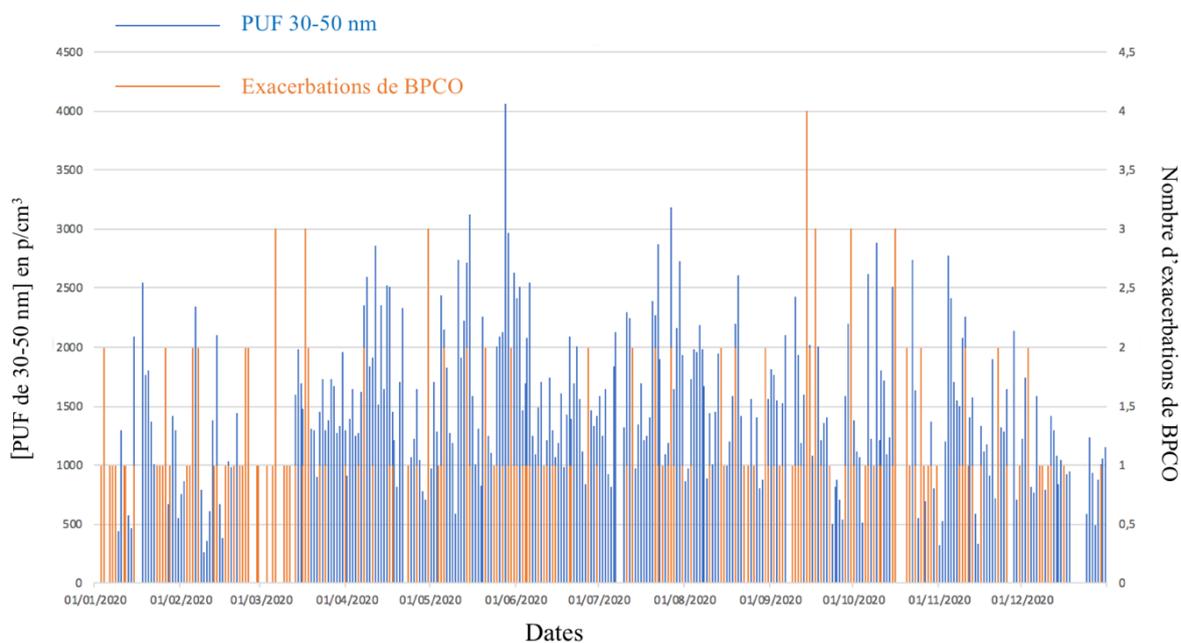
Lettre d'information remise : le ...../...../20..... à .....,

Par le Dr/Pr. : .....

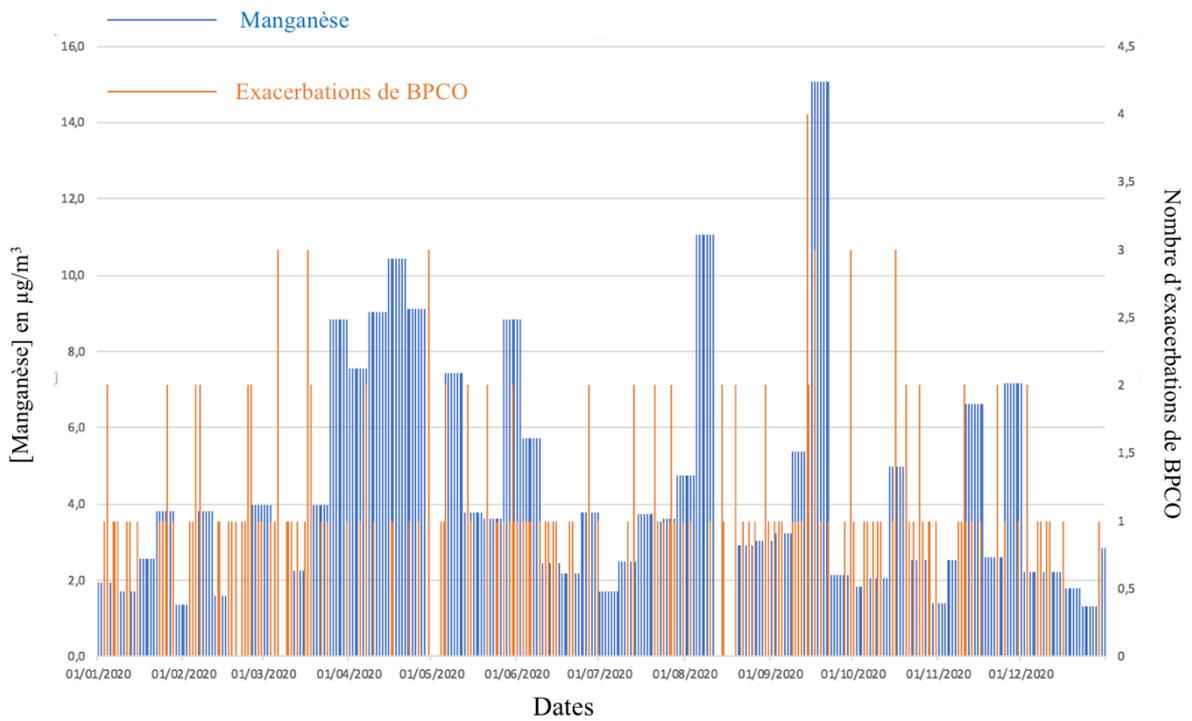
**Annexe 2** : Représentation graphique des concentrations en PUF de 20-30 nm et des exacerbations de BPCO



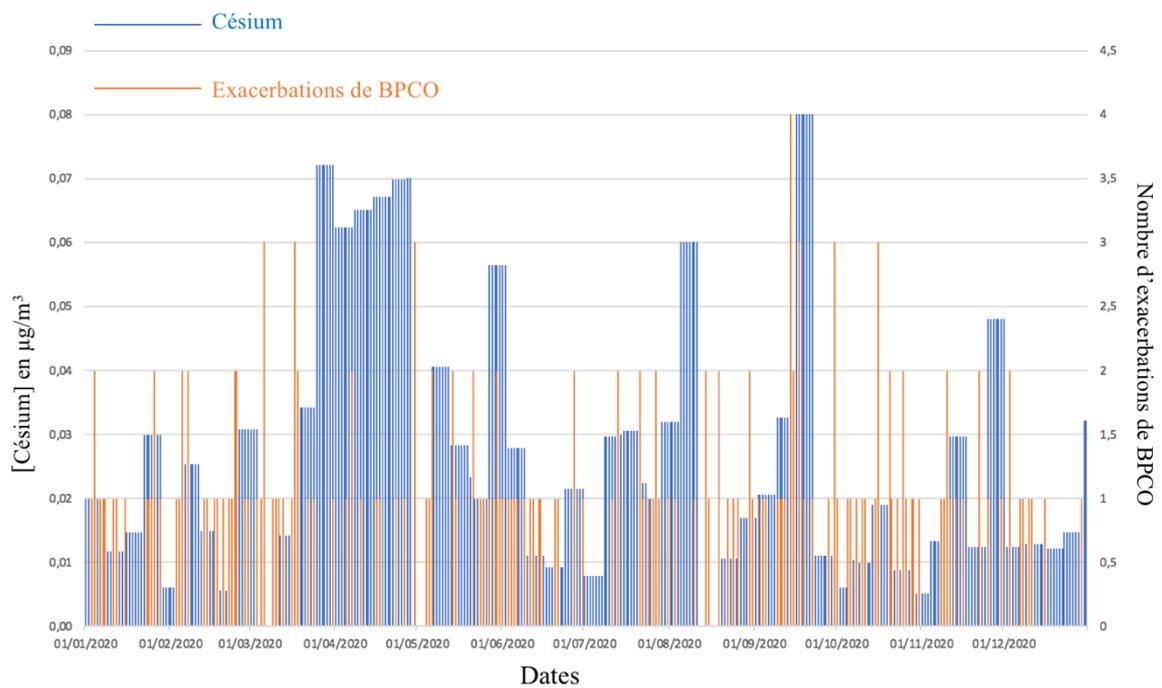
**Annexe 3** : Représentation graphique des concentrations en PUF de 20-30 nm et des exacerbations de BPCO



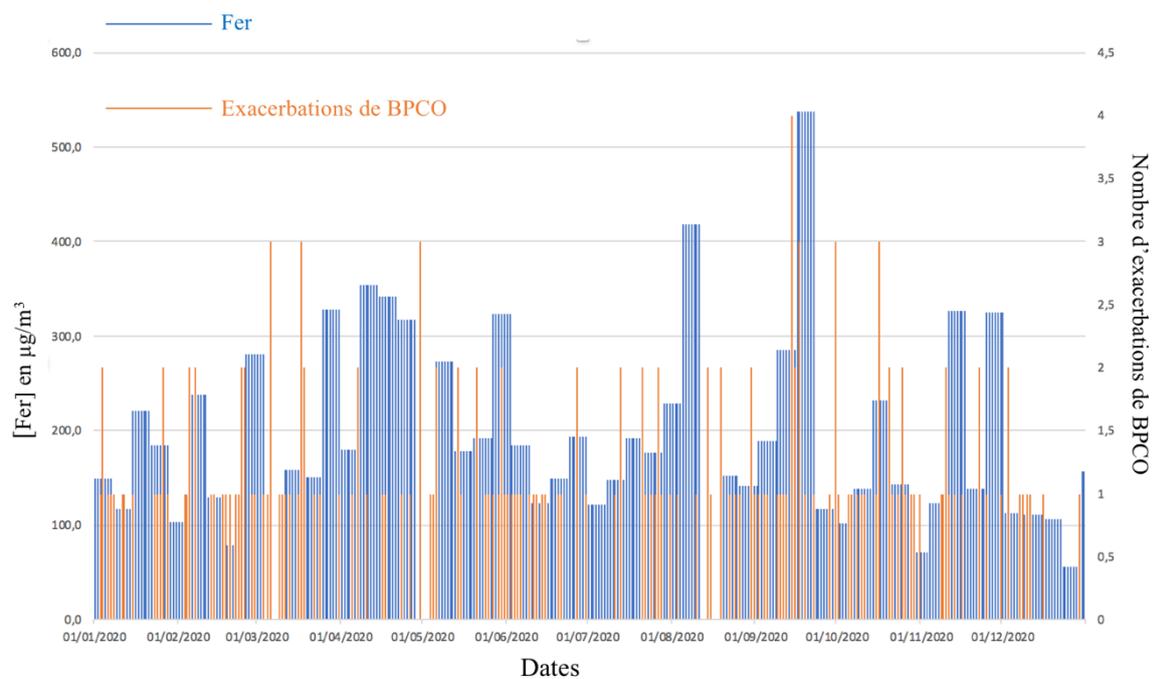
**Annexe 4** : Représentation graphique des concentrations en manganèse et des exacerbations de BPCO



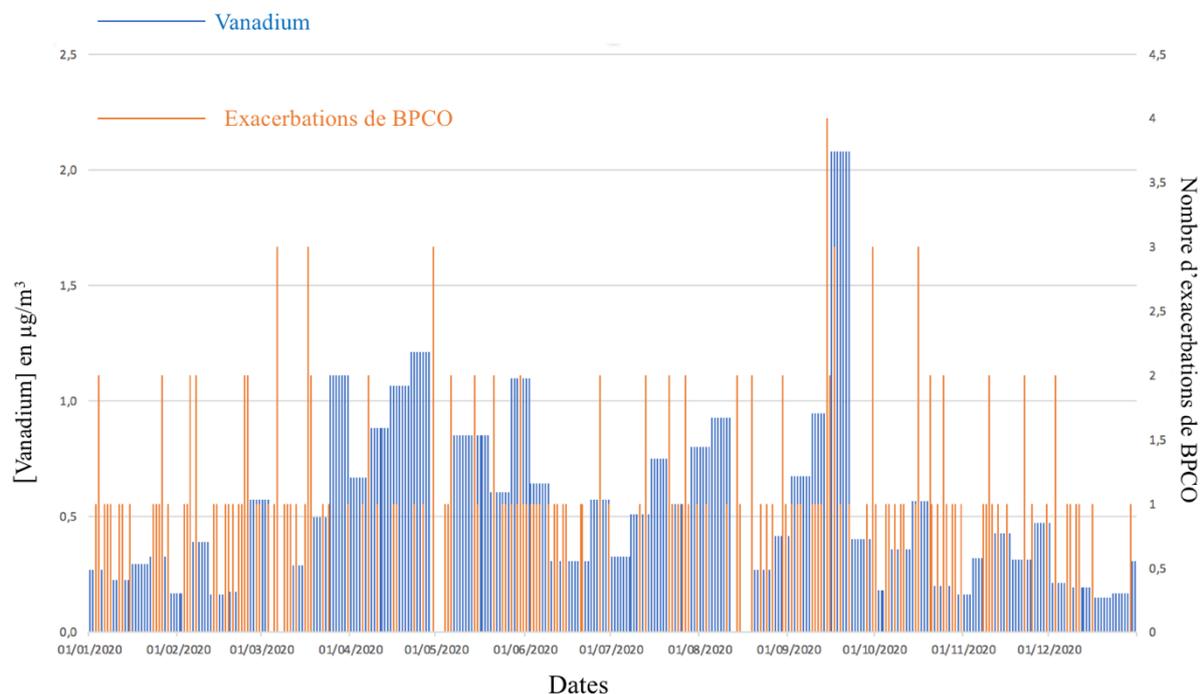
**Annexe 5** : Représentation graphique des concentrations en césium et des exacerbations de BPCO



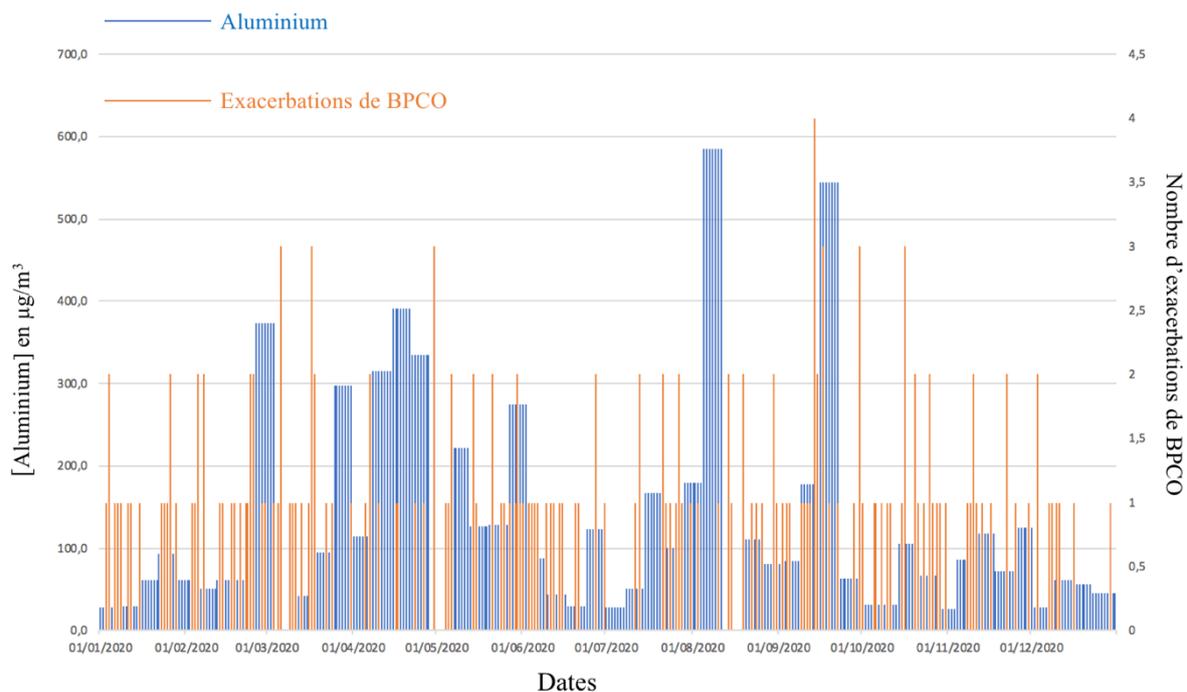
**Annexe 6** : Représentation graphique des concentrations en fer et des exacerbations de BPCO



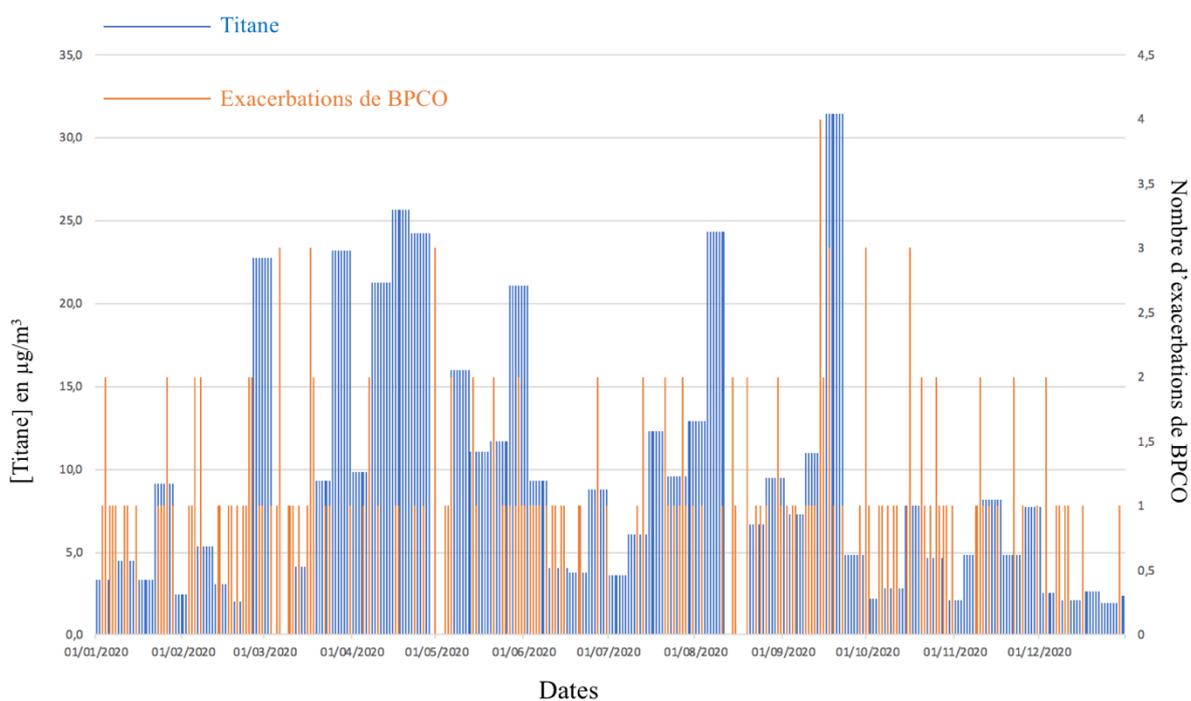
**Annexe 7** : Représentation graphique des concentrations en vanadium et des exacerbations de BPCO



**Annexe 8** : Représentation graphique des concentrations en aluminium et des exacerbations de BPCO



**Annexe 9** : Représentation graphique des concentrations en titane et des exacerbations de BPCO



## **Impact de la pollution atmosphérique sur les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructive dans la Somme : BePoPi**

**Introduction** : La région Hauts-de-France est une région particulièrement polluée au sein de laquelle on constate un taux d'hospitalisation et de mortalité plus élevé chez les patients porteurs de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). L'étude PolluBPCO menée en 2017 sur Amiens retrouvait une corrélation entre les pics de pollution et les pics d'exacerbations de BPCO. La composition des polluants atmosphériques étant variée, nous avons décidé d'évaluer spécifiquement l'impact de certains composants sur le risque d'exacerbations de BPCO, en particulier les particules ultra fines (PUF), les métaux lourds et le black carbon (BC).

**Matériel et méthodes** : Nous avons réalisé une étude épidémiologique prospective observationnelle multicentrique en partenariat avec Atmo Hauts-de-France. Nous avons inclus tous les patients ayant une BPCO et se présentant aux urgences du CHU d'Amiens ou de la clinique de l'Europe pour exacerbation de BPCO du 1<sup>er</sup> Janvier au 31 décembre 2020. En parallèle, Atmo a mesuré les concentrations journalières en PUF, métaux lourds, BC, dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), ozone (O<sub>3</sub>) et particules en suspension PM10 et PM2,5. Nous avons ensuite mis en relation nos données.

**Résultats** : cent quatre-vingt épisodes d'exacerbations de BPCO ont été inclus, ce qui correspond à cent dix patients d'un âge moyen de 67,1 ans. La majorité des exacerbations a mené à une hospitalisation. Il y a eu deux pics d'exacerbations de BPCO : mi-mars et mi-septembre. Les données d'Atmo ont montré que le territoire Amiénois a été peu pollué en 2020 : un seul épisode de pollution en PM10 fin mars et quelques épisodes de dépassements des seuils réglementaires pour les PM2,5. Les analyses statistiques ont confirmé qu'il existait un lien significatif entre les pics d'exacerbations de BPCO et l'augmentation des concentrations de certains métaux lourds : le manganèse, le césium, le fer, le vanadium, l'aluminium et le titane au seuil de 5% (p = 0,0342). Pour les PUF, le BC et les autres métaux lourds il n'existait pas de lien significatif. Il est néanmoins nécessaire de poursuivre les investigations quant aux PUF (en particulier pour les molécules de moins de 50 nm, du fait d'une tendance à un lien et à un manque de données sur le mois de mars où on note une augmentation globale des PM2,5). La modélisation réalisée nous a permis de mettre en évidence des inégalités d'exposition des patients en rapport avec la géographie de leur domicile.

**Conclusion** : Cette étude est en faveur d'une corrélation entre la composition des polluants atmosphériques, notamment les concentrations de certains métaux lourds et les exacerbations de BPCO.

**Mots-clés** : broncho pneumopathie chronique obstructive, exacerbation, hospitalisation, pollution de l'air, impact sanitaire.

## **Impact of air pollution on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the Somme : BePoPi**

**Introduction** : The Hauts-de-France region is a particularly polluted region in which there is a higher rate of hospitalization and mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The PolluBPCO study conducted in 2017 in Amiens found a correlation between pollution peaks and peaks of COPD exacerbations. As pollutants composition of air is varied, we decided to conduct to assess whether ultra fine particle (UFP), heavy metal and black carbon (BC) composition may be related to COPD exacerbations.

**Material and Methods** : We conducted a prospective observational multi-center epidemiological study in partnership with Atmo Hauts-de-France. We included all COPD patients presenting to the emergency department of Amiens University Hospital or Europe clinic for COPD exacerbation from January 1 to December 31 2020. At the same time, Atmo measured daily concentrations of UFP, heavy metals, BC, nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>), ozone (O<sub>3</sub>) and suspended particles PM10 and PM2,5. We then linked our data.

**Results** : One hundred and eighty episodes of COPD exacerbations were included, corresponding to one hundred and ten patients with a mean age of 67,1 years. The majority of exacerbations resulted in hospitalization. There were two peaks in COPD exacerbations : in March and in September. Atmo data showed that Amiens was little polluted in 2020 : only one PM10 pollution episode in March and few episodes exceeding the regulatory thresholds for PM2,5. Statistical analyses confirmed that there was a significant association between peak COPD exacerbations and increased concentrations of some heavy metals : manganese, cesium, iron, vanadium, aluminum, titanium at the 5% threshold (p = 0,0342). For UFP, BC and other heavy metals there was no significant relationship. Nevertheless, it could be interesting to work again on UFP as data from March, month with high concentrations of PM2,5, are missing and as there is a tendency for a relation between the smallest particles (lower than 50 nm) and COPD exacerbations. The modeling performed allowed us to highlight inequalities in patient exposure in relation to their home geography.

**Conclusion** : This study is in favor of a correlation between the composition of air pollutants, including concentration of some heavy metals and COPD exacerbations.

**Keywords** : chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, hospitalizations, air pollution, health impact.