

Effets de l'ozone sur la mortalité : apport et perspective des études multicentriques

Période : septembre 2009 à décembre 2009

Mathilde PASCAL*, Laurence PASCAL**, Vèrène WAGNER*** et Christophe DECLERCQ*

* InVS – Département Santé Environnement, Unité Air, eau et climat – Saint-Maurice

** InVS – CIRE Sud – Marseille

*** InVS – Département Santé Environnement, Unité Statistiques et outils – Saint-Maurice

Mots clés : Ozone, Pollution de l'air, Santé

Les analyses multicentriques sont couramment utilisées pour étudier l'impact de la pollution atmosphérique pour la santé. Les modélisations statistiques sont d'abord réalisées dans chacune des villes participantes, puis une analyse combinée des résultats locaux est effectuée aux niveaux régionaux et nationaux. Cette approche présente plusieurs avantages : une puissance statistique importante, qui permet une bonne confiance dans les estimations obtenues, la possibilité de prendre en compte des situations variées en termes de population, sources d'émissions, climat... Ainsi, l'article de **Samoli et al. (2009)** les effets retardés de l'ozone sur la mortalité totale, cardiovasculaire et respiratoire dans 21 villes européennes. L'étude de **Smith et al. (2009)** reprend l'analyse de résultats précédemment publiés par l'équipe de Bell et ses collaborateurs (Bell et al., 2004; 2006; 2007; 2008), avec le parti pris d'identifier les incertitudes demeurant autour des études multicentriques. Enfin, l'article de **Ren et al. (2009)** aborde sur 95 villes des États-Unis un sujet encore peu exploré, l'analyse des interactions entre ozone et température sur la mortalité cardiovasculaire.

Structure temporelle des effets de l'ozone ambiant sur la mortalité dans le cadre du projet européen APHEA

Analyse

De nombreuses études ont montré l'effet des niveaux d'ozone sur la mortalité totale, cardiovasculaire et respiratoire. La plupart des études ont analysé l'impact des niveaux des 1 à 7 jours précédents sur la mortalité. La principale critique de ces résultats est qu'ils pourraient être dus à un déplacement de mortalité affectant des personnes fragilisées qui seraient de toute façon décédées quelques jours plus tard. Si cette hypothèse est exacte, et sous réserve que la pollution de l'air n'augmente pas en même temps le nombre de personnes sensibles, le sous-groupe des personnes fragilisées devrait diminuer après l'épisode de pollution, ce qui devrait entraîner une baisse des décès dans les jours qui suivent. Ce phénomène de déplacement de mortalité, bien décrit après la survenue d'une vague de chaleur, a été peu étudié dans le domaine de la pollution atmosphérique. Zanobetti et Schwartz (2008) l'ont analysé dans 48 villes américaines et n'ont pas mis en évidence de déplacement de mortalité. Il était cependant important d'évaluer ce phénomène dans d'autres pays, notamment en Europe. C'est le cas de l'étude réalisée dans le cadre du projet APHEA-2 (**Samoli et al., 2009**) portant sur 21 villes européennes disposant de données de mortalité totale, cardiovasculaire et respiratoire et d'ozone, pendant trois années consécutives au moins entre les années 1990 et 1997.

L'analyse porte sur les 571798 décès survenus pendant les mois de juin à août de la période d'étude définie pour chacune des villes. Les niveaux journaliers d'ozone correspondent au

maximum des moyennes glissantes sur 8 heures des stations de mesures disponibles. Une analyse hiérarchique en deux temps a été conduite. Un modèle a d'abord été construit pour chaque ville puis une analyse combinée à effet fixe ou aléatoire a été réalisée, permettant le calcul d'un risque combiné et l'étude de possibles effets modificateurs des conditions climatiques, d'autres polluants, de l'état de santé de la population, de la zone géographique et du taux de chômage. Les données des villes ont été analysées par un modèle de régression de Poisson prenant en compte la surdispersion et contrôlant les principaux facteurs de confusion : le jour de la semaine, les effets à long terme et la saisonnalité, par l'introduction de variables indicatrices pour les mois et les années, les conditions météorologiques, par la température journalière moyenne sur les 3 jours précédents et l'humidité relative. Le polluant a d'abord été introduit dans le modèle sous forme linéaire en considérant les niveaux du jour du décès et la moyenne des niveaux du jour et de la veille. Ensuite, un modèle à retards échelonnés non contraints a été utilisé pour prendre en compte les niveaux d'ozone du jour du décès et des 20 jours précédents, selon la méthode proposée par Schwartz (2000) et Zanobetti et Schwartz (2008). L'effet total de l'ozone était estimé par la somme des effets positifs et négatifs calculés pour les 21 jours. Un lissage pénalisé des coefficients sur les différents retards échelonnés a aussi été utilisé pour mieux appréhender la temporalité de l'association mortalité-ozone. En raison d'une hétérogénéité entre villes observées pour la mortalité totale et cardiovasculaire, ce sont les résultats des modèles à effets aléatoires qui ont été retenus. Les pourcentages d'excès de risque relatif (ERR) pour une augmentation de 10 µg/m³ des niveaux d'ozone du jour du décès et cumulés sur 2 jours sont positifs et significatifs, respectivement de 0,28 % [IC 95 %⁽¹⁾

= 0,07-0,48] et 0,22 % [IC 95 % = 0,08-0,35] pour la mortalité totale et de 0,37 % [IC 95 % = 0,05-0,69] et 0,25 % [IC 95 % = 0,03-0,47] pour la mortalité cardiovasculaire. Par contre, l'effet des niveaux cumulés sur 21 jours pour les modèles non contraints est associé à une diminution du risque de -0,54 % [IC 95 % = -1,28-0,20] pour la mortalité totale et de -0,62 % [IC 95 % = -1,47-0,24] pour la mortalité cardiovasculaire. Les résultats des modèles non contraints et pénalisés sont proches. La mortalité respiratoire n'est pas significativement associée aux niveaux d'ozone du jour du décès (ERR⁽²⁾ = 0,36 % [IC 95 % = -0,21-0,94]) et elle l'est faiblement à ceux cumulés sur 2 jours (ERR = 0,40 % [IC95 % = 0,11-0,70]) alors que les niveaux d'ozone cumulés sur 21 jours augmentent le risque de décès de 3,35 % [IC 95 % = 1,90-4,83]) pour les modèles non contraints et de 3,66 % [IC 95 % = 2,25-5,08] pour les modèles pénalisés.

En considérant la temporalité des associations pour les 21 villes, l'effet de l'ozone sur la mortalité totale est maximal le jour de l'exposition. Un effet positif est observé sur la mortalité des jours suivants : il diminue jusqu'au 4^e jour. Ensuite les effets sont négatifs mais très proches de zéro. Les résultats obtenus pour la mortalité cardiovasculaire sont similaires. Par contre pour la mortalité respiratoire, l'association avec les niveaux de l'ozone la plus importante est observée les deux premiers jours suivant l'exposition et reste positif jusqu'au 12^e jour, les valeurs suivantes étant proches de zéro.

Des analyses de sensibilité ont permis de montrer un effet positif de l'ozone sur la mortalité totale jusqu'à 7 jours et de tester la robustesse des modèles lors de l'exclusion de l'humidité, de la prise en compte de retards plus importants pour la température et d'une modélisation plus flexible de la saisonnalité.

L'étude des différents facteurs modificateurs ne permet de mettre en évidence que l'effet des niveaux de PM₁₀⁽³⁾ et de la structure d'âge de la population. L'effet de l'ozone sur la mortalité totale pendant l'été est plus important dans les villes avec un faible niveau de particules. L'association entre la mortalité cardiovasculaire et l'ozone est plus élevée pour les villes ayant une population plus jeune.

En conclusion, cette étude met en évidence un léger déplacement de mortalité pour l'association de l'ozone avec la mortalité totale et cardiovasculaire alors que ce phénomène n'est pas retrouvé pour la mortalité respiratoire. De plus, elle souligne l'effet prolongé de l'ozone sur la mortalité respiratoire et note que le calcul d'un excès de risque relatif basé sur une exposition au polluant cumulée sur 2 jours sous-estime largement l'impact de l'ozone sur la mortalité respiratoire.

Commentaire

Les résultats de cette étude européenne (Samoli *et al.*, 2009) sont différents de ceux de l'étude américaine de Zanobetti et Schwartz (2008) qui ne retrouvait pas de déplacement de mortalité à court terme mais la temporalité des associations est similaire, les deux études mettant en évidence un effet de l'ozone sur la mortalité totale durant la première semaine.

L'autre résultat intéressant est l'effet prolongé de l'ozone sur la mortalité respiratoire observé dans cette étude. Cela avait

déjà été rapporté dans d'autres études mais pas encore pour l'ozone. Cela peut s'expliquer par le fait que l'impact de la pollution atmosphérique entraîne une exacerbation de maladies respiratoires chroniques et favorise la surinfection bronchique. Ce sont donc des pathologies évoluant sur un mode subaigu qui sont à l'origine des décès respiratoires contrairement aux décès cardiovasculaires qui seraient plutôt liés à une décompensation aiguë. Les mécanismes physiopathologiques des décès respiratoires sont à approfondir, notamment en termes de susceptibilité individuelle.

Ré-analyse de la relation entre l'ozone et la mortalité à court terme dans les villes américaines

Analyse

L'objectif de l'article de Smith *et al.* (2009) est de réexaminer les articles publiés par Bell et ses co-auteurs (Bell *et al.*, 2004; 2006; 2007; 2008), sur l'étude de l'association entre l'ozone et la mortalité dans près de 100 villes américaines.

Dans ces articles, les analyses ont été réalisées à partir des données de séries temporelles de l'étude américaine NMMAPS (National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study). La méthode d'analyse repose sur l'utilisation d'un modèle hiérarchique Bayésien. Au premier niveau, les liens entre les niveaux d'ozone et la mortalité sont estimés dans chaque ville par un modèle de Poisson ajusté sur le jour de la semaine, la température ambiante et celle du point de rosée. La tendance et la saisonnalité sont prises en compte par classe d'âge par une fonction spline paramétrique à 7 degrés de liberté par an.

Au second niveau, les risques relatifs de chaque ville sont combinés dans un modèle normal-normal utilisant une loi *a priori* non informative. Bell *et al.* ont testé différents retards pour l'ozone (de 0 à 3 jours) ainsi qu'un modèle à retards échelonnés 0-6 jours.

Sur l'ensemble des villes, une augmentation de 20 µg/m³ des concentrations en ozone était alors associée à une augmentation du risque de mortalité de 0,52 % avec un écart-type de 0,12. Bell *et al.*, (2006) ont, d'autre part, étudié la forme de la relation exposition-réponse entre l'ozone et la mortalité.

Les auteurs ont ainsi mis en évidence que les niveaux d'ozone étaient associés à une mortalité prématurée et ce, même à des concentrations faibles. Bell *et al.* (2007) ont également montré qu'il n'y a pas d'effet confondant significatif dû aux particules.

Enfin, Bell et Dominici (2008) ont montré qu'il y a une variation spatiale et régionale du coefficient ozone-mortalité mais que celle-ci peut s'expliquer par des effets modificateurs. Ainsi, l'association entre l'ozone et mortalité est d'autant plus forte que le taux de chômage, la proportion de Noirs américains, la proportion de personnes utilisant les transports en commun sont élevés, et que la température extérieure et la proportion de logements équipés d'air conditionné étaient basses.

Smith *et al.* (2009) réexaminent toutes ces conclusions en portant une attention toute particulière à la sensibilité de ces

résultats à des analyses alternatives. Ils proposent une méthode alternative pour calculer le risque combiné. Ils estiment le risque combiné en calculant une moyenne pondérée des coefficients de chaque ville où les poids sont proportionnels à la taille des populations des villes.

En reprenant les analyses de Bell *et al.* (2004), pour une augmentation de 10 µg/m³ des concentrations en ozone, l'excès de risque combiné calculé avec cette méthode alternative est de 0,62 % (écart-type : 0,10) alors que l'excès de risque combiné est de 0,52 % (écart type : 0,12) dans l'étude de Bell *et al.* (2004).

Les auteurs proposent également de contrôler différemment les facteurs météorologiques en utilisant un modèle à retards échelonnés (0-6 jours) pour contrôler la température ambiante et celle du point de rosée. Dans la plupart des cas, la différence entre les résultats est de moins de 10 %.

Bell *et al.* (2007) affirment qu'il n'y a pas d'effet confondant dû aux PM₁₀. Les PM₁₀ n'étant mesurées que tous les 6 jours, les analyses sont restreintes aux jours où les PM₁₀ sont disponibles. Dans la plupart des cas, le coefficient de l'ozone est alors diminué de 22 % à 33 % lorsqu'on introduit les PM₁₀ comme co-polluant dans les modèles. Les auteurs soulignent cependant qu'il est difficile d'interpréter ces résultats étant donné les intervalles de confiance importants associés à ces coefficients.

Les auteurs s'intéressent également à différentes métriques pour l'ozone. Ainsi, la moyenne des concentrations de l'ozone sur 24 heures, le maximum des concentrations moyennes sur 8 heures glissantes, ainsi que le maximum des concentrations horaires ont été calculés. Les analyses ont été faites avec chacune de ces trois métriques et les résultats montrent une corrélation de l'ordre de 0,7-0,8 entre les estimations par villes.

Les auteurs se sont aussi intéressés à la variabilité régionale des effets de l'ozone sur la mortalité. Ils ont ainsi mis en évidence un effet modificateur statistiquement significatif pour les régions nord-est et centre-ouest et un effet modificateur moins important mais statistiquement significatif pour le Sud-Est. Enfin, dans les autres régions aucun effet modificateur n'a été mis en évidence. Bell et Dominici (2008) ont apporté les mêmes conclusions.

En ce qui concerne les effets modificateurs pouvant expliquer la variabilité spatiale des coefficients ozone-mortalité, les auteurs appliquent une analyse similaire à celle réalisée par Bell et Dominici (2008). La latitude et la longitude ont été incluses comme possibles effets modificateurs alors que ces deux variables n'ont pas été étudiées par Bell et Dominici (2008). Par ailleurs, dans l'étude (Bell et Dominici, 2008), deux mesures sont considérées pour l'air conditionné : « l'air conditionné central » et « l'absence d'air conditionné ».

Dans cette ré-analyse, les auteurs ont préféré traiter la proportion d'habitations avec un « appareil de climatisation installé à la fenêtre » séparément. Cette dernière variable est statistiquement significative. 5 variables relatives au changement de résidence, la latitude et la longitude, la moyenne de la température ainsi que la moyenne du niveau du SO₂ sont également des effets modificateurs statistiquement significatifs.

En revanche, la proportion de Noirs et la proportion de chômeurs, variables significatives dans l'étude Bell, ne sont significatives

que dans les analyses où la moyenne des concentrations de l'ozone sur 24 heures a été utilisée comme métrique mais non dans les analyses avec une métrique différente pour l'ozone.

Les auteurs ont aussi regardé si les températures, les PM₁₀ et le SO₂ sont des effets modificateurs intra-villes. Pour la température, en été, le coefficient de l'ozone est plus important lorsque la température est au-dessus de la médiane. Pour les PM₁₀, il y a un effet modificateur statistiquement significatif. Pour le SO₂, l'effet modificateur est statistiquement significatif uniquement lorsque la moyenne des concentrations sur 24 heures a été utilisée comme métrique pour l'ozone.

Enfin pour terminer, les auteurs ont réexaminé la possibilité d'une relation exposition-réponse entre ozone et mortalité non linéaire. Les auteurs ont essentiellement répliqué les résultats de l'analyse par sous-groupes de Bell *et al.* (2006).

Commentaire

On peut s'interroger sur l'intérêt de ré-analyser des travaux antérieurs réalisés par des auteurs bénéficiant d'une grande expérience dans le champ de la pollution atmosphérique à travers plusieurs études publiées dans de grandes revues, plutôt que de se consacrer à de nouveaux travaux. D'autant plus que les points forts de ces études, conférant *a priori* une grande fiabilité aux résultats sont nombreux. Il s'agit en effet d'études multicentriques conduites de manière rigoureuse sur un large échantillon et selon une méthodologie statistique largement éprouvée. La puissance statistique obtenue grâce à l'ampleur de l'étude NMMAPS (98 villes soit 40 % de la population américaine) et à la durée des périodes étudiées, assure une bonne confiance dans les estimations obtenues. Si les propositions faites par l'équipe qui a mené la ré-analyse, que ce soit en termes de développement méthodologiques ou en pistes de recherche, sont intéressantes, leur travail ne vient pas remettre en cause les conclusions des travaux de Bell et co-auteurs.

Les effets amplificateurs de la température sur l'ozone et la mortalité cardiovasculaire dans 95 villes des États-Unis, 1987-2000 : évaluation à partir des données NMMAPS

Analyse

L'étude des interactions entre polluants atmosphériques et température reste peu abordée, bien que présentant un intérêt majeur dans la perspective du changement climatique. L'objectif de l'étude de Ren *et al.* (2009) était d'étudier les variations de l'effet de l'ozone sur la mortalité cardiovasculaire selon la température aux États-Unis, en s'appuyant sur la base de données NMMAPS entre 1987 et 2000. Quatre-vingt-quinze villes couvrant sept régions des États-Unis ont été incluses dans l'analyse. Les données de mortalité cardiovasculaires (ICD 9 code 390-448 et ICD 10 1000 – 1799) ont été analysées par classes d'âge. Les 95 villes analysées représentent une population de 108 millions de personnes, avec 4,3 millions de décès pour cause

cardiovasculaire pendant la période d'étude. Il s'agit du même jeu de données que celui utilisé par **Smith et al. (2009)**.

Dans chaque ville, les auteurs ont construit un modèle additif généralisé (GAM) prenant en compte la saisonnalité, la tendance à long terme, le jour de la semaine et l'âge (< 65 ans, 65-75 ans et > 75 ans). Les variables météorologiques sont la température maximale et la température du point de rosée, du jour et de la veille, et des moyennes mobiles sur 3 jours. Les variables d'ozone testées sont la concentration du jour, la concentration de la veille, de l'avant-veille ou moyennée sur trois jours. L'analyse est restreinte à l'été (mai-octobre). Une fonction de régression locale (loess) est appliquée pour représenter l'effet conjoint de l'ozone et de la température. Dans un deuxième temps, les auteurs ont construit un modèle pour trois strates de températures définies dans chaque ville par les terciles de températures, puis on conduit des méta-analyses pour interpréter les résultats aux échelles régionales et nationales.

Les résultats de l'analyse de l'effet conjoint de l'ozone et de la température varient selon les régions. Globalement, les régions du Nord se caractérisent par un effet modificateur positif de la température (i.e. l'effet de l'ozone augmente avec la température) alors que la situation est plus contrastée dans le Sud, où l'on observe des effets positifs ou négatifs selon les villes.

Les résultats de l'analyse par strates de températures confirment cette différence entre Nord et Sud. Par exemple, lorsqu'on se situe dans la strate de température la plus élevée, une augmentation de 20 µg/m³ de la concentration d'ozone moyennée sur trois jours est associée à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire de 3,49 % [IC 95 % = 2,19-4,39] pour les villes du Nord-Est, de 0,35 % [0,63-1,06] pour les villes du Nord-Ouest. L'augmentation de la mortalité n'est pas significative dans les villes du Sud-Est [0,57 % = -0,14-1,25] et du Sud-Ouest [0,76 % = -0,95-2,35].

Les auteurs trouvent ainsi des résultats symétriques à ceux de leur précédente analyse (**Ren et al., 2008**) de l'influence des niveaux d'ozone sur la relation température-mortalité.

Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette variabilité géographique :

- des différences dans les mécanismes reliant ozone et température, avec une corrélation plus forte dans les régions du Nord, et plus faible dans les régions du Sud, avec ainsi moins d'opportunité pour observer un éventuel effet modificateur ;
- des différences climatiques, en particulier associées à l'humidité et aux précipitations ;
- des différences d'adaptation de la population à l'ozone et à la température ;
- de possibles modifications de l'exposition à l'ozone du fait des températures. Des températures élevées pourraient augmenter le temps passé à l'extérieur lorsqu'elles demeurent dans une gamme confortable, ou au contraire le diminuer lorsqu'elles dépassent un certain seuil ;
- la prévalence de la climatisation dans les villes du Sud.

Commentaire

Les résultats de **Ren et al. (2009)** vont dans le sens des résultats obtenus par d'autres études, concluant que la température et l'ozone ont des effets synergiques principalement dans les régions du Nord des États-Unis. Les hypothèses avancées pour expliquer la différence observée Nord/Sud sont multiples. L'influence de la température sur l'exposition à l'ozone *via* le temps passé dehors mériterait d'être étudiée plus en détail. Cela permettrait de mieux comprendre les mesures de préventions les plus adaptées en cas de température et de niveaux d'ozone exceptionnellement élevés. De tels épisodes devraient en effet devenir plus fréquents avec le changement climatique. Si la possibilité d'une adaptation physiologique et culturelle à la température est communément admise, celle d'une adaptation à l'ozone est plus originale et devrait être argumentée.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La ré-analyse menée par l'équipe de **Smith et al. (2009)** sur les résultats précédemment publiés ne remet pas en cause les conclusions des travaux de **Bell** sur les associations ozone-mortalité, basées sur des analyses de séries temporelles. Elle pointe les incertitudes et les incohérences encore inexplicées, qui confirment l'intérêt de poursuivre les études, avec des approches innovantes comme celles proposées par **Ren et al. (2009)** et **Samoli et al. (2009)**. L'analyse de **Ren et al. (2009)** conclut à un effet modificateur de la température sur la relation ozone- mortalité, avec toutefois des spécificités géographiques fortes et non expliquées. Les interactions entre température et pollution de l'air continuent de poser des problèmes méthodologiques (choix des variables, méthodes statistiques) mais deviennent cruciales dans une perspective de changement climatique. L'analyse de **Ren et al. (2009)** a porté exclusivement sur la mortalité cardiovasculaire à très court terme. L'étude de **Samoli et al. (2009)** montre un léger déplacement de mortalité pour l'association de l'ozone avec la mortalité totale et cardiovasculaire alors que ce phénomène n'est pas retrouvé pour la mortalité respiratoire. L'effet modificateur de la température devrait être étudié pour différentes causes de mortalité.

Lexique

- (1) IC₉₅ : intervalle de confiance à 95 %.
- (2) ERR : excès de risque relatif.
- (3) PM₁₀ : particules en suspension de diamètre aérodynamique inférieur à 10 microns.

Publications analysées

Samoli E, Zanobetti A, Schwartz J *et al.* The temporal pattern of mortality responses to ambient ozone in the APHEA project. *J. Epidemiol. Community Health.* 2009; 63(12):960-6.

Smith RL, Xu B, Switzer P. Reassessing the relationship between ozone and short-term mortality in U.S. urban communities. *Inhal. Toxicol.* 2009; 21(52):37-61.

Ren C, Williams GM, Mengersen K *et al.* Temperature enhanced effects of ozone on cardiovascular mortality in 95 large US communities, 1987-2000: Assessment using the NMMAPS data. *Arch. Environ. Occup. Health.* 2009; 64(3):177-84.

Publications de référence

Bell ML, McDermott A, Zeger SL *et al.* Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1987-2000. *JAMA.* 2004; 292(19):2372-8.

Bell ML, Dominici F. Effect modification by community characteristics on the short-term effects of ozone exposure and mortality in 98 US communities. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167(8):986-97.

Bell ML, Kim JY, Dominici F. Potential confounding of particulate matter on the short-term association between ozone and mortality in multisite time-series studies. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115(11):1591-5.

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

Ren C, Williams GM, Morawska L *et al.* Ozone modifies associations between temperature and cardiovascular mortality: analysis of the NMMAPS data. *Occup. Environ. Med.* 2008; 65(4):255-60.

Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology.* 2000; 11(3):320-6.

Zanobetti A, Schwartz J. Mortality displacement in the association of ozone with mortality: an analysis of 48 cities in the United States. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(2):184-9.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Pollution atmosphérique, Ozone, O₃.