

Apport du modèle cas-croisé aux analyses de la relation à court terme entre ozone et mortalité

Période : février 2010 à août 2010

Claire SÉGALA

SEPIA-Santé – Baud

Mots clés : Cas-croisés, Épidémiologie, Facteurs d'interaction, Mortalité, Ozone, Pollution de l'air, Séries temporelles

La mise en évidence des effets à court terme des polluants sur des indicateurs sanitaires de type mortalité et admissions hospitalières se base essentiellement sur des études de séries temporelles. Depuis une vingtaine d'années, les analyses étaient effectuées à l'aide de régression de Poisson. Plus récemment a émergé pour ce type de données longitudinales, un nouveau mode d'analyse des données : le modèle cas-croisé, adapté du modèle cas-témoin. Dans ce modèle, chaque cas est son propre témoin et l'exposition d'un sujet au moment de l'évènement sanitaire est comparée à celle de ce même sujet à un ou plusieurs moments différents où le sujet ne présentait pas l'évènement. Ce modèle a ensuite été adapté à la problématique des effets de la pollution. Afin de contrôler les effets de la tendance à long terme et de la saisonnalité, le choix des périodes témoins doit être bidirectionnel symétrique ou stratifié sur le temps, avec des jours témoins avant et après l'évènement. Ce type d'étude est simple d'emploi, donne des résultats similaires aux modèles de Poisson comme l'ont montré de nombreux travaux et est particulièrement adapté à la recherche des facteurs modifiant la relation entre pollution et santé (facteurs d'interaction). Les deux articles sélectionnés traitent de l'effet de l'ozone, moins étudié que celui des particules. L'intérêt des études consacrées aux effets de l'ozone sur la santé est pourtant indéniable : polluant oxydant dont les effets respiratoires sont démontrés et les effets cardio-vasculaires de plus en plus documentés, l'ozone est également un gaz à effet de serre dont les concentrations risquent d'augmenter.

Facteurs d'interaction des effets à court terme de l'ozone sur la mortalité dans l'est du Massachussets.

Une analyse cas-croisé à un niveau individuel

Ren C, Melly S, Schwartz J. Modifiers of short-term effects of ozone on mortality in eastern Massachusetts – A case-crossover analysis at individual level. *Environ Health*. 2010; 9 : 3.

Analyse

L'article de Ren *et al.* (2010) a pour but de juger si l'effet de l'ozone sur la mortalité diffère selon le niveau socio-économique des individus. 157 197 décès non accidentels de personnes âgées de 35 ans et plus survenus dans 3 comtés du Massachussets ont été analysés entre 1995 et 2002 (période mai à septembre). Des données socio-économiques étaient disponibles à un niveau individuel (âge, sexe, ethnie, éducation, statut marital) et à un niveau agrégé par secteur de recensement (densité de population, revenu médian par ménage, pourcentage en dessous du niveau de pauvreté). L'exposition individuelle à l'ozone est estimée à partir des 8 stations de mesure présentes. Une augmentation de 10 ppb d'ozone est associée à des augmentations significatives, de près de 2 % de la mortalité totale, de 8 % de la mortalité par diabète, et de 6 % de la mortalité par accident vasculaire cérébral (AVC). L'augmentation de l'ordre de 2 % de la mortalité respiratoire est non significative. Aucune modification de l'effet

de l'ozone sur la mortalité n'est mise en évidence quel que soit l'indicateur socio-économique considéré.

Commentaire

Cette étude, en concordance avec de précédentes études épidémiologiques, montre une association entre ozone et mortalité totale. La vulnérabilité à l'ozone des populations atteintes d'AVC et de diabète en revanche n'avait été montrée précédemment dans des études épidémiologiques. Aucun facteur socio-économique de plus grande susceptibilité n'est identifié et le risque apparaît similaire quelle que soit la tranche d'âge, contrairement à d'autres études. Cette étude est bien menée d'un point de vue méthodologique, avec un choix des jours témoins selon l'approche stratifiée sur le temps, une prise en compte de l'effet non linéaire de la température et une introduction de termes d'interaction entre ozone et chacun des facteurs étudiés. Les auteurs reconnaissent une puissance d'étude limitée de leur travail, du fait du nombre de décès étudiés, qui peut gêner la mise en évidence d'interactions significatives. Ils font néanmoins remarquer que les indicateurs socio-économiques dans leur étude ont été mesurés à une échelle individuelle ou à une échelle fine, dans un territoire limité, contrairement à de larges études multicentriques qui ont identifié ces mêmes facteurs. Mais dans ce cas, les résultats obtenus peuvent refléter l'impact de différences régionales en ce qui concerne des facteurs autres

que socio-économiques, tels que la nutrition et le mode de vie. Il est à regretter qu'aucune prise en compte de l'effet des autres polluants n'a été effectuée dans ce travail.

Facteurs de susceptibilité des décès liés à l'ozone. Une analyse cas-croisé à l'échelle d'une population

Stafoggia M, Forastiere F, Faustini A, Biggeri A, Bisanti L, Cadum E, Cernigliaro A, Mallone S, Pandolfi P, Serinelli M, Tessari R, Vigotti MA, Perucci CA. Susceptibility factors to Ozone-related mortality. A population-based case-crossover analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 376-384.

Analyse

L'article de Stafoggia *et al.* (2010) présente une analyse de la mortalité des plus de 35 ans ayant pour but d'évaluer si des caractéristiques sociodémographiques individuelles et des maladies chroniques intercurrentes confèrent une plus grande susceptibilité à l'impact délétère de l'ozone. Cette étude multicentrique a été menée dans 10 villes italiennes entre 2001 et 2005 (période d'avril à septembre) sur 127 860 décès. Des données étaient disponibles à un niveau individuel (caractéristiques sociodémographiques, pathologies chroniques à partir des admissions hospitalières dans les deux ans, lieu de décès) et à un niveau agrégé au niveau des secteurs de recensement (revenu médian par ménage). L'exposition individuelle à l'ozone a été estimée à partir des stations de mesure présentes dans chacune des villes. Une augmentation de 10 µg/m³ d'ozone est associée à une augmentation de 1,5 % de la mortalité totale. L'effet est immédiat et persiste plusieurs jours (de 0 à 5 jours) pour la mortalité totale, cardiaque et respiratoire et après un délai (de 3 à 5 jours) pour les décès par AVC. Si l'effet de l'ozone sur les mortalités respiratoire et cérébrovasculaire devient non significatif après ajustement sur l'effet des PM₁₀⁽¹⁾, il persiste en ce qui concerne les mortalités totale et cardiaque. Enfin, il est montré que l'effet est plus prononcé chez les personnes âgées de 85 ans et plus, chez les femmes, et pour les décès survenus hors de l'hôpital et spécialement en lien avec le diabète. En revanche, l'effet de l'ozone est détecté quel que soit le revenu du lieu de résidence, sans différence entre niveaux de revenu. Enfin de nombreuses analyses de sensibilité ont été menées montrant la robustesse des résultats.

Commentaire

Cette étude montre en concordance avec de précédentes études épidémiologiques, l'effet de l'ozone sur la mortalité totale et cardio-vasculaire et montre que l'effet sur les décès liés aux AVC est retardé. En revanche, les particules semblent avoir un effet plus important que celui de l'ozone sur la mortalité respiratoire. Elle met en évidence la plus grande vulnérabilité des femmes et des personnes âgées. Une des originalités de l'article est d'avoir recueilli des informations sur le lieu du décès et les pathologies chroniques. L'ozone aurait un effet plus marqué sur les personnes décédant en dehors de l'hôpital, ce qui peut être

lié à de plus fortes expositions de ces personnes en extérieur. Même si les informations sur les pathologies sont partielles, l'effet particulièrement important pour ceux souffrant de diabète a depuis peu été évoqué (O'Neill, 2007). En revanche, comme l'étude de Ren *et al.* (2008) elle ne met pas en évidence une modification de l'effet en fonction du revenu mesuré à une échelle géographique fine. Cette étude est bien menée d'un point de vue méthodologique, avec un choix des jours témoins selon l'approche stratifiée sur le temps et une prise en compte *a priori* des facteurs pouvant influencer sur la relation ozone-santé: vacances, pression atmosphérique et température apparente⁽²⁾ avec des fonctions de lissage non paramétriques. L'effet sur la santé pouvant être immédiat, prolongé ou retardé, la recherche des décalages les plus pertinents est menée avec des modèles à retards échelonnés. Des modèles bipolluants sont réalisés, avec recherche des effets respectifs de l'ozone et des PM₁₀. La recherche des facteurs de susceptibilité est testée dans le modèle, après standardisation sur l'âge. Les analyses sont conduites dans chacune des villes, puis des estimations globales sont calculées à l'aide de modèles à effet aléatoire et après prise en compte d'une hétérogénéité éventuelle entre villes.

CONCLUSION GÉNÉRALE

La recherche des facteurs d'interaction (polluants, météo, facteurs individuels) est importante, car elle peut éclairer les mécanismes par lesquels l'ozone est responsable de mortalité et morbidité. Les deux études présentées sont négatives en ce qui concerne une modification de l'effet de l'ozone par des facteurs socio-économiques contrairement à d'autres études multicentriques comme cela a été évoqué plus haut. Si la modification par des facteurs d'inégalité sociale est en effet connue en ce qui concerne l'effet des particules, cela nécessite d'être confirmé pour l'ozone. D'autant que des erreurs de classement sont possibles dans ces deux études, les indicateurs socio-économiques étant recueillis à un niveau agrégé et non individuel. La discordance des résultats des deux études, en ce qui concerne les interactions par l'âge et le sexe, est marquée, et est peut-être à mettre sur le compte des différences de modes de vie entre les États-Unis et l'Italie. Seule l'étude italienne a cherché à distinguer entre les effets des particules et ceux de l'ozone, en introduisant les deux polluants dans le même modèle, ce qui permet théoriquement de juger l'effet de chaque polluant indépendamment de l'autre. En fait, les estimations obtenues peuvent être biaisées en cas de relations non linéaires entre les variables, Ren *et al.* ont proposé dans le cadre d'analyses de type cas-croisé d'apparier les jours témoins aux jours cas en fonction des niveaux des autres polluants, cela permettant de juger de façon robuste de l'effet indépendant d'un polluant en particulier. Enfin, si les deux études ont ajusté sur

l'effet non linéaire de la température sur la mortalité, aucune n'a cherché à étudier la synergie entre l'effet de l'ozone et celui de la température, synergie qui n'a pas reçu à l'heure actuelle suffisamment d'attention.

Lexique

- (1) PM_{10} : particules de diamètre aérodynamique inférieur à 10 microns.
- (2) Température apparente: index composite de la température et de l'humidité.

Publications de référence

Bell ML, Dominici F, Samet JM. A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the national morbidity, mortality, and air pollution study. *Epidemiology*. 2005; 16: 436-445.

Chardon B, Host S, Pédrone G et al. Apport de la méthode cas-croisé à l'analyse des effets sanitaires à court terme de la pollution atmosphérique: réanalyse de données du programme Erpurs Rev Epidemiol Santé Publique. 2008; 56: 31-40.

Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K et al. Acute effects of ozone on mortality from the "air pollution and health: a European approach" project. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 1080-1087.

Ito K, De Leon SF, Lippmann M. Associations between ozone and daily mortality: analysis and meta-analysis. *Epidemiology*. 2005; 16: 446-457.

Levy JI, Chemerynski SM, Sarnat JA. Ozone exposure and mortality: an empiric bayes metaregression analysis. *Epidemiology*. 2005; 16: 458-468

Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*. 1991; 133: 144-153.

Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics*. 1998; 54: 596-605.

Revue de la littérature

Carracedo-Martinez E, Taracido M, Tobias A et al. Case-crossover analysis of air pollution health effects: a systematic review of methodology and application. *Environ Health Perspect*. 2010; 118: 1173-1182.

Ren C, Tong S. Health effects of ambient air pollution-recent research development and contemporary methodological challenges. *Environ Health*. 2008; 7: 56.

Srebot V, Gianicolo EA, Rainaldi G et al. Ozone and cardiovascular injury. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009; 7: 30.

Autres publications identifiées

Lu Y, Zeger SL. On the equivalence of case-crossover and time series methods in environmental epidemiology. *Biostatistics*. 2007; 8: 337-344.

Comparaison entre modèles GAM et cas-croisés.

O'Neill MS, Veves A, Sarnat JA et al. Air pollution and inflammation in type 2 diabetes: a mechanism for susceptibility. *Occup Environ Med*. 2007; 64: 373-379.

Diabète et pollution.

Schwartz J. Is the association of airborne particles with daily deaths confounded by gaseous air pollutants? An approach to control by matching. *Environ Health Perspect*. 2004; 112: 557-561.
Prise en compte de la confusion par d'autres polluants dans le cadre de modèle cas-croisé.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Air pollution, Epidemiology, Health effect.